
Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Schwarz)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel an der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DIE BEDEUTUNG VON MALASSEZIA FURFUR BEI
KINDERN MIT ATOPISCHEM EKZEM –
KLINISCHE UND IMMUNOLOGISCHE ASPEKTE**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

WIBKE KERSTIN VON BARTENWERFFER

aus

Lahr im Schwarzwald

Kiel (2010)

1. Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Regina Fölster-Holst

2. Berichterstatter: Priv.- Doz. Dr. med. Tobias Ankermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.04.2011

Zum Druck genehmigt, Kiel, den 08.03.2011

gez. Wibke von Bartenwerffer

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis und Abkürzungsverzeichnis	I-III
1. Einleitung	1
1.1. Definition des atopischen Ekzems	2
1.1.1. Diagnose - Kriterien.....	3
1.1.2. Epidemiologie und Genetik.....	5
1.1.3. Pathogenetisches Konzept des AEs.....	6
1.1.4. Therapie.....	10
1.1.5. Provokationsfaktoren.....	11
1.2. Malassezia Spezies	12
1.2.1. Candida albicans	14
1.2.2. Cladosporium herbarum	14
1.2.3. Alternaria alternata.....	15
1.2.4. Hautflora bei atopischem Ekzem.....	16
2. Fragestellung	18
3. Material und Methoden	19
3.1. Patientenkollektiv und Kontrollpersonen.....	19
3.2. Klinische Kriterien.....	22
3.2.1. Diagnosekriterien, Schweregrad und Krankheitsaktualität des atopischen Ekzems.....	22
3.2.2. Statistische Auswertungen.....	22
3.2.3. Testung der Variablen auf Normalverteilung	23
3.2.4. Exemplarische Darstellung der Normalverteilung an den Beispielen Schweregrad (SCORAD) und Birkenpollen.....	24
3.3. Charakterisierung der Patientengruppen	25
3.3.1. Beschreibende Grössen des Patientenkollektivs und der Erwachsenenengruppe.....	26
3.3.2. Demographische Daten des Patientenkollektivs	27
3.3.3. Sensibilisierung gegen nutritive und inhalative Allergene bei Kindern und Erwachsenen.....	27
4. Ergebnisse	30
4.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE und der spezifischen IgE-Ak gegen Malassezia furfur, Alternaria alternata, Candida albicans und Cladosporium herbarum.....	30
4.1.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE.....	30
4.1.2. Altersabhängigkeit der spezifischen IgE-Ak gegen Malassezia furfur, Alternaria alternata, Candida albicans und Cladosporium herbarum.....	34
4.2. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD), Gesamt- IgE und spezifischen IgE-Ak gegen Malassezia furfur, Alternaria alternata, Cladosporium herbarum und Candida albicans.....	36
4.2.1. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD) und Gesamt- IgE.....	36
4.2.2. Korrelation spezifischer IgE-Ak gegen Malassezia furfur mit dem Schweregrad (SCORAD)	38
4.2.3. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD), Gesamt-IgE und den spezifischen IgE-Ak gegen Alternaria alternata, Candida albicans und Cladosporium herbarum (CAP-Klassifizierung)	40
4.3. Vergleich spezifischer IgE-Ak gegen Malassezia furfur, Alternaria alternata, Cladosporium herbarum und Candida albicans bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem	41
4.4. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD) und den spezifischen IgE-Ak gegen Pollen, Hausstaubmilben und Tierepithel bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem.....	44
5. Diskussion	46
5.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE und der spezifischen IgE-Ak gegen Malassezia furfur, Alternaria alternata, Candida albicans und Cladosporium herbarum.....	46
5.1.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgEs	46
5.1.2. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen Malassezia furfur	47
5.1.3. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen Alternaria alternata	48
5.1.4. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen Cladosporium herbarum	49
5.1.5. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen Candida albicans.....	49

5.2.	Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD), Gesamt- IgE und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Malassezia furfur</i> , <i>Alternaria alternata</i> , <i>Cladosporium herbarum</i> und <i>Candida albicans</i>	50
5.2.1.	Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und Gesamt- IgE	50
5.2.2.	Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Malassezia furfur</i>	51
5.2.3.	Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Alternaria alternata</i>	52
5.2.4.	Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Cladosporium herbarum</i>	53
5.2.5.	Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Candida albicans</i>	53
5.2.6.	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Malassezia furfur</i>	54
5.2.7.	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Alternaria alternata</i>	55
5.2.8.	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Cladosporium herbarum</i>	56
5.2.9.	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen <i>Candida albicans</i>	56
5.3.	Vergleich spezifischer IgE-Ak gegen <i>Malassezia furfur</i> , <i>Alternaria</i> , <i>Cladosporium herbarum</i> und <i>Candida albicans</i> bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem	57
5.3.1.	<i>Malassezia furfur</i>	57
5.3.2.	<i>Alternaria alternata</i>	58
5.3.3.	<i>Cladosporium herbarum</i>	58
5.3.4.	<i>Candida albicans</i>	59
5.4.	Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD) und den spezifischen IgE-Ak gegen Pollen, Hausstaubmilben und Tierepithel bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem	60
6.	Zusammenfassung	61
7.	Literaturverzeichnis	63
8.	Anhang	79
8.1.	Tabellenverzeichnis	79
8.2.	Abbildungsverzeichnis	79
8.3.	SCORAD Index	80
8.4.	Einverständniserklärung	81
8.5.	Danksagung	82
8.6.	Curriculum vitae	83

Abkürzungsverzeichnis

AA	Alternaria alternata
AE	Atopisches Ekzem
AEDS	Atopic Eczema Dermatitis Syndrome
APC	Antigenpräsentierende Zelle
Ak	Antikörper
CA	Candida albicans
CH	Cladosporium herbarum
FLG	Filaggrin
HND	Head and Neck Dermatitis
HSM I	Dermatophagoides pteronyssinus
HSM II	Dermatophagoides farinae
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
MF	Malassezia furfur
MW	Arithmetischer Mittelwert
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SD	Standardabweichung
TIM	Topische Immunmodulatoren
WAO	World Allergy Organisation

1. Einleitung

Das atopische Ekzem (AE) ist eine in industrialisierten Ländern weit verbreitete entzündliche Hauterkrankung mit chronisch rezidivierendem Verlauf, die zusammen mit der allergischen Rhinitis und dem Asthma bronchiale zum Formenkreis der atopischen Erkrankungen zählt. Das klinische Erscheinungsbild ist sehr variabel und geprägt von starkem Juckreiz und ekzematösen Hautveränderungen (Wuethrich et al. 1983, Bieber 2008).

Gemäss der Nomenklatur der WAO (World Allergy Organisation) werden mit der Bezeichnung AE als Oberbegriff die Subtypen des AEs umfasst, die den IgE-vermittelten extrinsischen als auch den nicht IgE-vermittelten intrinsischen Typ einschließen (Hinz et al. 2006).

Eine einheitliche Nomenklatur ist bis zum heutigen Tage nicht gegeben, so dass sich in der Literatur viele synonym verwendete Begriffe finden lassen. Hierzu gehören:

Atopische Dermatitis, chronisch konstitutionelles Ekzem, Neurodermitis generalisata oder diffusa, AEDS (Atopic Eczema/ Dermatitis Syndrome), endogenes Ekzem.

Diese diffuse Namensgebung gibt Hinweise auf die Komplexität der Ätiopathogenese der Erkrankung, die durch ein Zusammenspiel aus genetischen, immunologischen und Umweltfaktoren zustande kommt.

Meist manifestiert sich das AE als Ersterkrankung im Säugling- und Kleinkindalter, gefolgt von Asthma und allergischer Rhinitis im Vorschul- und Schulalter.

1.1. Definition des atopischen Ekzems

Atopie ist definiert als familiär gehäufte Bereitschaft zur Entwicklung einer Überempfindlichkeit der Haut und der Schleimhäute gegenüber normalerweise harmlosen Umweltstoffen, verbunden mit einer IgE-Erhöhung (Novak 2004).

Zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises zählen das atopische Ekzem, die Rhinokonjunktivitis und das allergische Asthma. Auch Nahrungsmittelallergien sollten in diesem Zusammenhang Erwähnung finden, da sie IgE vermittelt, bei atopischen Erkrankungen gehäuft auftreten (Werfel 2004). Oftmals leiden Patienten an mehreren Erscheinungsformen der Atopie gleichzeitig, wobei eine typische Manifestationsabfolge der einzelnen Erkrankungen zu beobachten ist („atopic march“) (Ker 2009).

Es werden drei Phasen des AEs unterschieden:

Die frühkindliche Form des AEs beginnt zumeist vor Vollendung des dritten Lebensjahres und äußert sich in exsudativen, erythematösen, teils krustig belegten Hauterscheinungen (Crustea lactacea), die besonders im Bereich der seitlichen Wangen und der Kopfhaut auftreten, sich aber im Verlauf auf Rumpf und Extremitäten ausdehnen können.

Im Kleinkind- und Schulkindalter tritt das AE in Form papulovesikulärer, infiltrierender Erytheme in Erscheinung, die sich bevorzugt im Bereich der Beugen sowie an Hand und Fußrücken befinden.

Charakteristische Manifestationsformen des AEs im Erwachsenenalter zeichnen sich durch chronisch entzündliche Veränderungen im Bereich der großen Beugen, des Gesichts, Halses und Rumpfes aus.

Eine Spontanheilung der Erkrankung ist zu jedem Zeitpunkt möglich (Boulay, Boulet 2003). Eine positive Familienanamnese, eine frühe Manifestation, begleitende Respirationsallergien und ausgeprägte Krankheitsverläufe sind als prognostisch ungünstig zu werten (Büchner 2001, Gustafsson 2001).

1.1.1. Diagnose - Kriterien

Definition nach Hanifin und Rajka

1980 wurden von Hanifin und Rajka (Hanifin JM, Rajka G 1980) verschiedene Kriterien zur Diagnose des atopischen Ekzems zusammengefasst. Hierbei werden vier Hauptkriterien und über zwanzig Nebenkriterien unterschieden. Zur Diagnosestellung müssen jeweils drei der Kriterien aus beiden Gruppen erfüllt sein.

Bei den vier Hauptkriterien handelt es sich um:

- Pruritus
- chronischer oder chronisch rezidivierender Verlauf
- positive Familien- bzw. Eigenanamnese für Atopie
- typische Morphologie und Verteilung der Hautveränderung (Erwachsene: lichenifizierter Beugebefall, Kinder: Befall des Gesichts und der Streckseiten)

Zu den Nebenkriterien gehören:

- Xerosis cutis
 - Ichthyosis vulgaris
 - Mamillenekzem
 - Dermographismus albus
 - Hertthoge Zeichen (Ausdünnung der lateralen Augenbrauen)
 - Cheilitis
 - Unverträglichkeit von Wolle
 - Nahrungsmittelintoleranz
 - Dennie Morgan Falte (doppelte Lidfalte)
 - Hand- und Fussekzem
 - Glanznägeln
 - dirty neck (Hyperpigmentierung am Hals)
-

- pelzmützenartiger Stirnhaaransatz
- verminderte Schweißsekretion
- Pityriasis alba

Des Weiteren spielen folgende allergologische Kriterien eine Rolle:

- positiver Pricktest
- erhöhter Gesamt-IgE Serumspiegel
- Nahrungsmittelunverträglichkeit
- Neigung zu Hautinfektionen

(Hanifin, Rajka 1980)

Häufig ist das klinische Krankheitsbild jedoch nicht eindeutig, so dass standardisierte Fragenkataloge mit den Betroffenen oder den Eltern der betroffenen Kinder Punkt für Punkt erarbeitet werden müssen. Von einer Hauttestung, die ebenfalls zur Diagnostik gehört, ist zum Zeitpunkt der akuten Manifestation des AEs abzusehen. Erst in einem erscheinungsfreien Intervall ist diese indiziert. Die Testung mit Inhalations- und / oder Nahrungsmittelallergenen gibt Hinweise auf assoziierte Respirationserkrankungen wie allergische Rhinitis und Asthma sowie Nahrungsmittelallergien (Jenneck 2007). Mit Hilfe des Atopie-Patch-Tests werden Soforttypallergene durch Plaster epikutan auf der Haut fixiert. Nach 2 bis 3 Tagen entwickelt sich bei Patienten mit AE oftmals eine lokale Ekzemmorphe. Die Aussagekraft des Testes ist bis heute nicht wissenschaftlich standardisiert, weshalb in vielen dermatologischen Zentren von der Durchführung abgesehen wird.

Bei 80% der Patienten mit AE liegt ein erhöhter Gesamt-IgE-Wert im Serum vor. Der Nachweis von spezifischen IgE-Ak weist auf eine Sensibilisierung gegen verschiedene Allergene hin, wobei die Höhe der spezifischen IgE-Ak gegen ein bestimmtes Allergen einen Anhaltspunkt über das Ausmaß der Sensibilisierung geben kann. Die klinische Bedeutung der spezifischen IgE-Ak-Konzentration sollte aber nur zusammen mit der Anamnese, der klinischen Untersuchung und den Befunden von Hauttesten eingeschätzt werden.

1.1.2. Epidemiologie und Genetik

In den letzten 40 Jahren konnte in der industrialisierten Welt eine massiv steigende Inzidenz festgestellt werden (Horwitz, Hossain 2009). 10-20 % der Kinder der westlichen Welt leiden heutzutage an einem AE. Vor 30-40 Jahren wurde dieses Krankheitsbild 2-3-mal weniger häufig beobachtet.

Für diese Tendenz bietet die so genannte Hygienehypothese einen Erklärungsversuch. Sie besagt, dass ein höherer Lebensstandard und die damit verbundenen besseren hygienischen Verhältnisse sowie der steigende Einsatz von Antibiotika in engem Zusammenhang mit dem Auftreten des AEs stehen (Schwinzer et al. 2007). Bei der Einschätzung des Erkrankungsrisikos nimmt eine positive Familienanamnese einen hohen Stellenwert ein. Diese genetische Disposition wurde schon 1916 durch Cooke und van Veer beobachtet (Cooke, van der Veer 1916).

Ein auf 70% erhöhtes Erkrankungsrisiko präsentieren Kinder, deren Vater und Mutter von einem AE betroffen sind. Monozygote Zwillingen weisen eine 85% ige, dizygote Zwillingen eine 21% ige Konkordanz auf (Leung, Bieber 2003). In einer weiteren Studie konnten für das Vorhandensein vom intermediären Phänotyp sowie dem Zusammenhang mit Asthma und Gesamt-IgE bei 148 Familien fünf Genloci ausgemacht werden: 1q21, 17q25, 20p, 16q und 5q3 (Ikematsu 2006).

Überraschenderweise entsprachen die entdeckten Genregionen nicht wie angenommen den bereits bekannten Genregionen des allergischen Asthmas, sondern Lokalisationen, in deren Nähe auch Psoriasisgene gefunden worden waren. Hierzu gehören Genregionen wie 1q21, 17q25, 3q21 und 20p12. Ein möglicher Erklärungsansatz könnte sein, dass diese Genlokalisationen an der Kontrolle chronischer Entzündungen der Haut beteiligt sind (Kato 2003).

Im Laufe der Jahre konnten diverse Polymorphismen in Zusammenhang mit dem AE gebracht werden. Hierzu gehören unter anderem „loss of function Mutationen“ im Filaggrin-Gen (1q21), welches sich für den Defekt der epidermalen Barriere mitverantwortlich zeigen (Palmer et al. 2006). Filaggrin kodiert für ein Protein, welches für den Zusammenschluss der einzelnen Filamente im Stratum corneum der Haut verantwortlich ist und somit einen wesentlichen Faktor für ein erhöhtes Erkrankungsrisiko darstellt. Mutationen des Gens lassen sich nicht ausschließlich bei Patienten mit AE, sondern auch bei Patienten mit Ichthyosis vulgaris nachweisen (Ruether, Fölster-Holst 2006).

Ebenso ist die Mutation im Genlokus 3q21 von Relevanz, da das Gen die Expression von CD80 und CD86 kodiert, die als wichtige Kostimulationen der T-Zellaktivierung anzusehen sind (Lee et al. 2000).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass Träger eines bestimmten Einzelnukleotid-Polymorphismus auf Chromosom 11q13.5 ein 1,47-fach erhöhtes Erkrankungsrisiko für AE im Vergleich zu Kontrollpersonen ohne Genmutation haben (Esparza-Gordillo, Ruether, 2009).

Auch das bekannte Ungleichgewicht der TH-1 und TH-2 Immunantwort findet seine Erklärung im Rahmen einer Kandidatengenanalyse. Ein Polymorphismus auf Chromosom 11 (11 q22.2-q22.3) proklamiert die Reaktion peripherer Zellen nach Stimulation durch Superantigene mit einer Heraufregulation von IL-18, die über die Reduktion von IL-12 zu der Verschiebung der Immunantwort zugunsten der TH-2 Zellen führt (Kato 2003). Veränderte Regionen auf Chromosom 5 (5q31-33) werden mit erhöhtem IgE-Ak-Spiegel, Asthma bronchiale und AE in Zusammenhang gebracht. Dies ist zurückzuführen auf Polymorphismen bei Genen des Zytokin-Clusters (Marsh et al. 1994, Kawashima et al. 1998).

1.1.3. Pathogenetisches Konzept des AEs

Bis heute sind nicht alle immunologischen Pathomechanismen, auf die sich das AE begründen, geklärt. Bekannt ist jedoch, dass sowohl der humorale als auch der zelluläre Anteil der Immunantwort eine Rolle in der Pathogenese des AEs spielt.

Die Entzündung der Haut wird durch ein komplexes Zusammenspiel genetischer, immunologischer und nicht-immunologischer Faktoren hervorgerufen (s.u.).

Bei der Mehrzahl der Patienten mit AE findet sich ein erhöhter IgE-Spiegel. Dies betrifft sowohl das Gesamt-IgE als auch die Erhöhung allergenspezifischer IgE-Ak (Stefanic E 2007). Bei einer kleineren Gruppe von Patienten mit klinisch identischem Hautbild kann ein erhöhtes IgE nicht nachgewiesen werden (Fölster Holst et al. 2006). Man spricht in diesem Fall von dem sogenannten intrinsischen Typ des AEs (IgE < 200kU/l). Diese Form des AEs zeichnet sich im Gegensatz zur extrinsischen Form des AEs durch das Fehlen von atopischen Respirationserkrankungen aus. Ein wesentlicher immunpathogenetischer Unterschied zwischen diesen beiden Formen ist die Fähigkeit der T-Lymphozyten, IL-13 zu produzieren. Interleukin 13 stimuliert die B-Lymphozyten zur IgE-Produktion (Akdis et al. 1999).

Beim Krankheitsbild des AE ist ein biphasischer Verlauf bekannt. Während es in der initialen Phase des AEs primär zu einer humoralen Immunreaktion der TH-2 Zellen kommt (Typ I Reaktion), herrscht in der chronischen Phase eine Prädominanz der TH-1 Zellen (Typ IV Reaktion) vor (Smart 2001, Strobl 2008).

Die Überbrückung zweier IgE-Rezeptoren durch eindringende Umweltallergene führt zur Degranulation der Mastzelle und über das freigesetzte Histamin zur Induktion einer Typ I Reaktion nach Coombs und Gell. Hierdurch wird ebenso eine allergenspezifische T-Zell Präsentation induziert. Diese TH-2-Zell-Aktivierung führt zur Synthese der Markerzytokine IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 und IL-13. Während IL-4 und IL-13 über den Antikörperklassenwechsel für die IgE Synthese verantwortlich gemacht werden, führt IL-5 zu einer Differenzierung und Proliferation der eosinophilen Granulozyten und Makrophagen (Büchner 2001). IL-4 stimuliert außerdem die Differenzierung naiver T-Helferzellen zu TH-2 Zellen. (Pastar 2005). Stimulierte eosinophile Granulozyten und Makrophagen sind in der Lage, über die Produktion von IL-12 einen Übergang in die chronische Phase des AEs zu initiieren. Weitere Effekte, die sich IL-12 zuschreiben lassen, sind eine stimulierende Wirkung auf die IFN- γ -Synthese, eine Förderung der TH-1 Antwort und die Hemmung der IgE-Produktion. Neueren Studien zu folge ist die Höhe des IL-12 eng mit dem Krankheitsverlauf bei Patienten mit AE verknüpft und könnte in Zukunft möglicherweise als Therapieansatz eine Rolle spielen (Piancatelli 2008).

In der chronischen Phase der Erkrankung dominieren TH-1 Zellen. Im Rahmen dieser Typ IV-Reaktion finden sich erhöhte Spiegel von IL-5, IFN- γ , GM-CSF und IL-12 (Hinz 2006).

Das bestehende Ungleichgewicht zugunsten der TH-2-Zellen in der Akutphase schränkt über die vermehrte Freisetzung von IL-10 die TH-1 Zellantwort ein. Dies beinhaltet außerdem eine verminderte Synthese antimikrobieller Peptide (MC Girt 2006). Eindringende Mikroorganismen können nun nicht mehr suffizient im Rahmen der angeborenen Immunantwort eliminiert werden. Zusätzlich ist eine eingeschränkte Chemotaxis der neutrophilen Granulozyten und Aktivierung des adaptiven Immunsystems festzustellen (Izadapahn 2005).

Ein weiterer Aspekt, der in der Induktion des AEs eine Rolle spielt, stellt die verminderte epidermale Barrierefunktion und die dadurch reduzierte Schutzfunktion dar. Die Durchlässigkeit der Haut obliegt einer veränderten Zusammensetzung zellulärer Matrixproteine, Enzyme und Ceramide. Dies ist mit einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust, Xerosis cutis und einer Verschiebung des pH-Wertes in den alkalischen Bereich verbunden (Rippke et al. 2004). Hierfür wird die Mutation des Filaggringens verantwortlich gemacht (s.2.3). Filaggrin ist ein Protein,

welches eine Hauptkomponente der Keratohyalin granula im Stratum spinosum darstellt und massgeblich an der Aggregation der Keratinfilamente beteiligt ist (Hudson 2006, Irvine, McLean 2006).

Mutationen im Filaggrin-Gen sind bei 9% der Normalbevölkerung und bei mehr als der Hälfte der Kinder mit AE nachweisbar (Palmer et al. 2006).

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass der Überproduktion von Interleukin-31 eine Juckreiz-Induzierende Funktion zukommt. Ausgelöst wird hierdurch ein Subtyp des nicht-atopischen Ekzems, der häufig mit dem Haplotyp des Interleukin-31 Gens assoziiert ist. Dies demonstriert erneut den Einfluss genetischer Faktoren (Schulz 2007).

Tabelle 1: Ätiopathogenese des AEs**(modifiziert nach Fölster- Holst und Christophers 2000)**

Faktoren	Wirkung
<u>Genetik (polygen)</u>	IL-4 (Chromosom 5q31) fördert die IgE-Synthese
Auswahl	Über hochaffinen IgE-Rezeptor wird AG-Präsentation ermöglicht (Chromosom 11q13)
	Mutationen im Filaggrin führen zu erhöhtem transepidermale Wasserverlust
	Die Produktion von IL-31 führt zu erhöhtem Juckreiz
<u>Umwelt</u>	
Inhalative/ nutritive/ mikrobielle Antigene	Langerhanszellen (APC)
	T-Lymphozyten (TH2-Zelle \uparrow) \rightarrow IgE \uparrow , Eosinophile \uparrow
	Eosinophile \rightarrow basische Proteine
	Basophile/Mastzellen \rightarrow Mediatoren
Superantigene	T-Zell-Aktivierung \rightarrow Zytokinfreisetzung
Kontaktallergene	Kontaktekzem (vermittelt über T-Zellen, überwiegend TH1-Zellen)
Irritantien/ Schadstoffe	gestörte Barrierefunktion \rightarrow toxisch- irritatives Kontaktekzem
	Immunmodulatoren (z.B. Tabakrauch \rightarrow IgE \uparrow)
Klima/ Wetter	z.B. Verminderung der antigenpräsentierenden Langerhanszellen durch UVB
<u>Psychische Faktoren</u>	Stress \rightarrow Exazerbation des atopischen Ekzems hervorgerufen durch Neuropeptide
<u>Vegetativum</u>	veränderte Ansprechbarkeit auf Adrenergika und Cholinergika („ β -Blockade“)
<u>Epidermale Barriere</u>	Störung der Barrierefunktion, messbar am erhöhten transepidermalen Wasserverlust und erniedrigter Hydratation

(R. Fölster-Holst et al. 2000)

1.1.4. Therapie

Die erfolgreiche therapeutische Intervention des atopischen Ekzems bedingt eine individuelle und stadienadaptierte Kombination verschiedener Therapieelemente. Den Leitlinien entsprechend finden folgende Therapieverfahren Anwendung: externe Therapie, systemische Therapie, Phototherapie, Hydro-(Balneo) Therapie, Klimatherapie, Diät, Entspannungsverfahren, Information / Schulung, Sporttherapie, Psychotherapie.

Eine ausreichend rückfettende Hautpflege sollte die Grundlage einer jeden Therapie sein.

Dabei sollten Seifen und andere Detergenzien, die irritierend wirken und den pH-Wert anheben, gemieden werden, um keine übermäßige Aktivierung von Proteasen zu provozieren (Wöllner 2007). Die Basistherapie des AEs bewirkt einen reduzierten Feuchtigkeitsverlust der Haut, eine Abnahme des Pruritus und eine Besserung der gestörten Barrierefunktion.

Zur Eindämmung der bakteriellen Besiedlung werden topische Antiseptika, bei ausgedehnter Impetiginisierung auch systemische Antibiotika eingesetzt (Dorscher et al. 2006).

Seit ca. 60 Jahren finden topische Kortikosteroide in der Akut-Behandlung des AEs Anwendung. Diese Therapie ist evidenzbasiert, effektiv und sicher.

Seit dem Jahr 2002 sind auf dem deutschen Markt topische Immunmodulatoren (TIM) erhältlich. Dazu zählen Tacrolimus und Pimecrolimus, die als Calcineurininhibitoren den Eintritt von NF-AT in den Zellkern und damit die Synthese proinflammatorischer Zytokine verhindern (Abramovits W2002).

Eine neuere Entwicklung ist die so genannte proaktive Therapie, die den Einsatz von antiinflammatorisch wirksamen Externa bereits im erscheinungsfreien Intervall vorsieht. Dies hat sich inzwischen sowohl für die Kortikosteroide als auch Calcineurininhibitoren als effektive Maßnahme erwiesen (Fonacier 2005, Korting H 2005, Van der Meer 1999, Williams 2004, Meurer 2002).

Tarcolimushaltige Präparate gelten nach aktueller Studienlage als sichere, effektive und nebenwirkungsarme Therapeutika in Langzeitbehandlungen des AEs (Thaçi 2008) und können auch, auf Grund nur geringer Resorption, Anwendung im Kindesalter finden (Reitamo 2009). Auch die Anwendung von Pimecrolimus ist für das Kindesalter als sichere und effektive Therapiemaßnahme bestätigt (Papp 2005, Yang 2009).

Ein neuerer Therapieansatz könnte in der Anwendung topischer filaggrinhaltiger Externa zur Aufrechterhaltung der epidermalen Barriere bestehen.

Bei einer bekannten FLG-Mutation könnte dies massgeblich zur Prävention des AEs bereits im Kindesalter beitragen (Novak et al. 2007). Ob solche Frühinterventionen eine Unterbrechung des atopischen Marsch zur Folge haben, bleibt Gegenstand aktueller Untersuchungen.

1.1.5. Provokationsfaktoren

Zu den Provokationsfaktoren zählen: Irritantien, Infektionserreger, Nahrungsmittel, Inhalation-sallergene und Stress.

Exogene Einflüsse, insbesondere chemisch toxische Irritantien (synthetische Faserstoffe, Tabakrauch, alkalische Seifen) führen durch die verminderte Barrierefunktion zu einer Verschlechterung des AE (Kaulfersch 2004). Bei einer Subgruppe der Patienten können Allergene und Stresssituationen zur Auslösung eines Schubes führen. Die Meidung dieser Provokationsfaktoren gehört zum Behandlungskonzept (Grassberger 2004).

Nutritive Allergene

Nahrungsmittel als Provokationsfaktoren sind immer wieder Gegenstand der Diskussion. Insbesondere werden Kuhmilch, Hühnereiweiß, Fisch, Soja, Nüssen, Erdnüssen und Weizen eine provozierende Funktion unterstellt. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass lediglich 1/3 der Kinder mit schwerem AE eine Nahrungsmittelallergie aufweisen (Werfel 2002) und von einer Allergenkarenz profitieren. Eliminationsdiäten sind häufig nicht indiziert und können in Mangel- und Fehlernährungen resultieren. Eine dadurch ausgelöste Verschlechterung des Hautbilds verunsichert die betroffenen Patienten und Eltern zusätzlich.

Als Goldstandard zur diagnostischen Sicherung nahrungsmittelbedingter Reaktionen gilt die placebokontrollierte, doppelblinde orale Provokation (DGAKI, Leitlinien Nahrungsmittelallergie 2008). Klinische Manifestationen äussern sich häufig als IgE vermittelte Sofort-Typ-Reaktionen im Sinne einer Urtikaria, jedoch kommt es auch zu T-Zell vermittelten Spätreaktionen, die sich als Ekzem zeigen.

Aeroallergene

Eine wichtige Rolle in der Pathogenese des AEs wird den Inhalationsallergenen zugeschrieben. Nach kutaner oder respiratorischer Aufnahme können diese zu Juckreiz und so zu ekzematösen Hautveränderungen führen. Durch eine T-Zellaktivierung wird vermehrt IL-4 ausgeschüttet. IL-4 bewirkt über den Antikörperklassenwechsel der B-Lymphozyten eine IgE-Produktion und führt somit zu einer Exazerbation der ekzematösen Hauterscheinung (Howell 2005).

Die durch Aeroallergene hervorgerufene Hautveränderung lässt sich diagnostisch in 30-50% der Fälle an Hand einer Ekzemreaktion im Atopie-Patch -Test verifizieren (Darsow 2004). Der Atopie- Patch- Test ist jedoch nicht standardisiert und wird routinemässig nicht eingesetzt.

Zu den wichtigsten Inhalationsallergenen in der Unterhaltung des AEs zählen: Hausstaubmilben, Pollen, Tierhaare und Schimmelpilze.

Die Meidung dieser Allergene führt bei einer Subgruppe der Patienten mit AE zu einer signifikanten Besserung des Hautbildes (Novak 2003).

Ebenso konnten selektive, Hausstaubmilben sensibilisierte T-Zellen aus läsionaler Haut des Atopikers isoliert werden (Novak 2005).

Auch *Malassezia* Spezies zählen zur Gruppe der Aeroallergene (s.1.2).

1.2. *Malassezia* Spezies

Auf der menschlichen Haut konnten bislang neun verschiedene ubiquitär vorkommende *Malassezia* Spezies isoliert werden. Dazu gehören: *M. furfur*, *M. sympodialis*, *M. globosa*, *M. obtusa*, *M. restricta*, *M. sloofiae*, *M. dermatis*, *M. japonica*, *M. yamatoensis*.

Malassezia furfur- Hefen zählen zur physiologischen Hautflora des Menschen und sind gehäuft in Bereichen erhöhter Talgproduktion anzutreffen. Die Dichte der Besiedlung ist von der Schweiss- und Talgproduktion der Haut abhängig und somit in tropischen Gebieten im Vergleich zu gemässigten Klimazonen häufiger anzutreffen. Im Gegensatz dazu weisen *M. pachydermis* und *M. nana* keine obligat lipophilen Eigenschaften auf, sie sind beim Menschen im Gegensatz zum Tier nur vorübergehend zu finden (Takahata 2007).

Während die lipophilen Hefepilze bei lediglich 34 % gesunder Menschen festzustellen sind, ist dieses bei 90% der Patienten mit AE der Fall (Boguniewicz 2006).

Zur Differenzierung der einzelnen Spezies stehen neben der kulturellen Methode auch molekularbiologische Verfahren zur Verfügung, die sich auf Katalasereaktionen, Spaltungen von Esculin und Glukose als auch der Assimilation von Cremophor El begründen. Des Weiteren sollte der Tween-Test Erwähnung finden. Er basiert auf der unterschiedlichen Verstoffwechselung verschiedener Gemische von Fettsäureestern und wird zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt (Hinz 2006).

Eine Reihe von Krankheiten lassen sich auf dem Boden der *Malassezia* Spezies begründen. Die Pityriasis versicolor, eine durch *Malassezia furfur* (MF) bedingte Dermatose, zeichnet sich durch hypopigmentierte oder hyperpigmentierte Makulae aus und findet einen Erkrankungsgipfel in den Sommermonaten.

Auch die seborrhoische Dermatitis zeigt eine Assoziation mit MF Hefen. Die Prävalenz in der Normalbevölkerung beträgt 1-5%. Auffällig ist das vermehrte Vorkommen bei Immunsuppression.

MF-Spezies können in Kopfschuppen, zudem innerhalb follikulär gebundener Papeln und Papulopusteln im Bereich der Brust und des oberen Rückens isoliert werden.

Ein Zusammenhang zwischen AE und Hautreaktionen vom Soforttyp mit Umweltallergenen gilt in 70- 80% der Fälle als gesichert. Hierbei spielen nicht nur die typischen Umweltallergene wie Pollen und Tierhaare, sondern auch Infektionserreger wie *Staphylococcus aureus* und *Malassezia furfur* eine Rolle. Eine Assoziation des AE zu den Sprosspilzen der *Malassezia* Spezies wurde erstmals von Clemmensen und Hjorth 1983 diskutiert. Insbesondere wurden bei Patienten mit AE, die eine Betonung im Bereich des Gesichts und des Halses aufweisen (Head and Neck Dermatitis, HND), Sensibilisierungen gegen MF- Hefen anhand des Prick-Tests festgestellt (Faergemann 2002).

Malassezia-Hefen sind Teil der Mikroflora bei Neugeborenen. Bei 68,7% der hospitalisierten Säuglinge konnten *Malassezia* Spezies in einer Studie der medizinischen Fakultät in Shiraz mittels PCR isoliert werden. Hierunter zeigte sich *Malassezia furfur* als häufigste vorkommende Spezies (Zomorodain 2008).

Eine Besiedlung durch *Malassezia furfur* und *Malassezia sympodiales* kann beim Neugeborenen zu einer neonatalen cephalen Pustulose führen (entspricht nicht der klassischen Acne neonatorum). Eine Übertragung des Erregers über Familienmitglieder, vor allem der Mutter, gilt

als wahrscheinlich. Diese Erkrankung tritt klinisch durch unscharf begrenzte Erytheme mit Papulopusteln im Kopf- und Halsbereich des Kindes in Erscheinung und ist therapeutisch mit topischem Ciclopiroxolamin und Ketoconazol gut beherrschbar (Bergmann, Eichenfield 2002).

1.2.1. *Candida albicans*

Candida albicans ist ein Hefepilz, der den menschlichen Organismus als Saprophyt besiedelt und somit eine fakultativ pathogene Rolle einnimmt. In Form von weissen Belägen ist er als Krankheitserreger auf Haut und Schleimhäuten im klinischen Alltag ein gängiges Problem.

Der Übergang vom kommensalen Erreger zur Candidose ist von der Resistenzlage des Patienten abhängig.

Auch spielen Virulenzfaktoren des Hefepilzes eine wesentliche Rolle. Hierzu zählen die Fähigkeit der Sekretion hydrolytischer Enzyme wie Lipasen, Phospholipasen und Proteasen sowie die Möglichkeit, eine pathogene Myzelform im Gegensatz zur physiologischen Kugelform anzunehmen. Eine Reihe von Adhäsionsfaktoren für den Übergang in eine Candidose sind bekannt (Calderone 2001).

1.2.2. *Cladosporium herbarum*

Cladosporium herbarum zählt zur Gattung der Schimmelpilze. Es sind über 50 Vertreter seiner Art bekannt.

Gehäuftes Vorkommen dieses Schwärzepilzes sind Sumpfgebiete, Pflanzen, schlecht gereinigte Kühlschränke und Lebensmittel.

Die Freisetzung der Sporen und Myzelfragmente erfolgt besonders bei steigenden Temperaturen und kann bei sensibilisierten Personen zur Krankheitsmanifestation führen.

Der atmosphärische Sporengehalt übersteigt im Vergleich den Pollengehalt der Luft oft um das 100- bis 1000-fache. Im Schnitt finden sich 10.000-100.000 Sporen pro Kubikmeter Luft mit Spitzenwerten bis zu 1 Mio. Sporen.

Bei der Schimmelpilzallergie im Allgemeinen ist die Unterscheidung zwischen Allergenträgern und krankheitsauslösenden Allergenen wichtig. Die Allergene sind Bestandteile und Stoffwech-

selprodukte der Pilze. *Cladosporium herbarum* bringt vordringlich zwei allergene Komponenten hervor. Hierbei handelt es sich um Exoenzyme des Pilzes (Swärd-Nordm, Aukrust 1985).

1.2.3. *Alternaria alternata*

Alternaria alternata zählt wie *Cladosporium herbarum* zur Gattung der Schwärzepilze und lebt als Saprophyt auf abgestorbenem Pflanzenmaterial, im Erdboden oder in parasitärer Form auf Pflanzen. In Myzelform ist er auch in Silikonabdichtungen oder in Wänden von feuchten Räumen wie Badezimmern zu finden.

Alternaria alternata wird unter den Vertretern seiner Gattung die höchste allergologische Relevanz zugeschrieben.

Der Schwärzepilz ist in der Lage große, luftgetragene Konidien zu produzieren und fungiert somit als Aeroallergen, das zu allergischer Rhinitis, exogen allergischem Asthma bronchiale und zu einer Verschlechterung des AEs führen kann (Ryen 1999).

1.2.4. Hautflora bei atopischem Ekzem

Diverse Mikroorganismen besiedeln die menschliche Haut und stellen eine wichtige Voraussetzung für den Schutz des Organismus vor pathogenen Keimen dar. Das Stratum corneum beherbergt die residente Hautflora. Hierzu zählen koagulasenegative Staphylokokken, Mikrokokken und Corneebakterien (Piette 2009).

Die Gesamtheit der Mikroorganismen übt einen protektiven Effekt gegenüber pathogenen Keimen aus.

Die atopische Haut stellt aufgrund des verringerten antibakteriellen Schutzes und der reduzierten Barrierefunktion ein optimales Milieu für Infektionen dar.

Besondere Bedeutung in der Pathogenese des Ekzems kommt hierbei *Staphylococcus aureus* zu, dessen natürliche Standortflora vor allem die Schleimhäute der Nase und der Perianalregion sind. Im Vergleich zur Normalbevölkerung besiedelt *Staphylococcus aureus* die Haut von Patienten mit atopischem Ekzem 10²-mal häufiger (Kim 2009). Besonders in Bereichen betroffener Hautpartien siedelt sich der Keim an, ist allerdings auch auf normaler Haut des Atopikers vorhanden. Während Menschen mit gesunder Haut nur in fünf Prozent betroffen sind (Wüthrich B 2006), ist der Erreger bei 70-90% der Patienten mit AE-Hauterscheinungen nachweisbar. Die gestörte Barrierefunktion der Haut gestattet dem Erreger eine erhöhte Adhärenz, so dass ein Vordringen in die Interzellularspalten der Epidermis erleichtert ist (Forte 2000, Schöfer H 2005).

Auch Pilzallergene wie *Coprinus comatus* und *Malassezia*-Hefen lassen sich auf atopischer Haut isolieren und können, je nach Spezies, zu Hauterkrankungen führen (Fischer, Yawalkar N 1999).

Malassezia-Spezies fungieren hierbei als Allergene, dringen durch die gestörte Hautbarriere ein und lösen eine allergische Reaktion vom verzögerten Typ aus. Der serologisch messbare spezifische IgE-Ak-Titer korreliert offensichtlich mit der Aktivität des AEs (Johannson et al. 2004).

Die Tragweite einer *Malassezia*-besiedlung wird durch Untersuchungen von Schmid - Grendelmeier et al. diskutiert (Schmid-Grendelmeier 2006). Kreuzreaktionen zwischen *Malassezia* Arten und körpereigenen Substanzen des Patienten mit AE führen zu autoallergischen Reaktionen.

Das Enzym Mangan-Superoxid-Dismutase, welches sowohl in Mikroorganismen als auch in humanen Zellen mitochondriale DNA vor oxidativem Stress schützt, ist in rekombinanter Form für seine Autoreaktivität bei allergischer bronchialer Aspergillose bekannt. In Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit AE und rekombinanter Mangan-Superoxyd-Dismutase eine deutlich erhöhte Reaktionsneigung auf *Malassezia sympodiales* im Hauttest aufweisen, so dass von einer molekularen Mimikry ausgegangen werden muss. Spezifische IgE-Ak gegen *Malassezia sympodiales* korrelierten deutlich mit der klinischen Ausprägung der Erkrankung (Schmid-Grendelmeier 2006). Interessanterweise finden sich Sensibilisierungen auf *Malassezia* auch bei AE-Patienten der intrinsischen Form, die nicht auf Inhalations- oder Nahrungsmittel sensibilisiert sind (Casagrande 2006). Dieses Phänomen kann auch bei anderen mikrobiellen Agentien wie etwa Staphylokokken beobachtet werden. AE-Patienten vom intrinsischen Typ können also durchaus IgE-vermittelte Sensibilisierungen auf mikrobielle Substanzen entwickeln (Novak 2003).

Klinisch kann sich eine Besiedlung mit *Malassezia*-Hefen als Ekzemreaktion äussern; oft ist aber kein direkter Zusammenhang zwischen der Besiedlung und der Hautreaktion beziehungsweise Ekzemaktivität nachweisbar.

2. Fragestellung

In der folgenden Auswertung wurden spezifische IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, und *Cladosporium herbarum* sowie weitere Inhalationsallergene in Bezug auf die klinische Manifestation, gemessen am SCORAD, und dem Gesamt-IgE untersucht.

Folgende Fragen sollen beantwortet werden:

1. Lässt sich hinsichtlich des Gesamt- IgE und der spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Candida albicans* eine Altersabhängigkeit feststellen ?
 2. Bestehen Korrelationen zwischen dem Schweregrade des atopischen Ekzems (SCORAD), dem Gesamt- IgE und den spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* und *Candida albicans*?
 3. Gibt es Unterschiede beim Vergleich der Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* und *Candida albicans* zwischen Kindern und Erwachsenen mit AE?
 4. Bestehen Korrelationen zwischen dem Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) und weiteren Inhalationsallergenen (Birken-, Haselpollen, Hausstaubmilben, Tierepithel)?
-

3. Material und Methoden

3.1. Patientenkollektiv und Kontrollpersonen

Untersucht wurden Blutseren von 131 Kindern im Alter von 0-6 Jahren und 66 Erwachsenen, die sich in der Neurodermitissprechstunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie im Zeitraum von Juni 2005 bis September 2007 vorstellten. Die Diagnose des AE wurde an Hand des klinischen Bildes unter Beachtung der Kriterien nach Hanifin und Rakja gestellt (Hanifin und Rakja 1980).

Im Serum wurden folgende Parameter bestimmt:

- Gesamt-IgE
- Spezifische IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum*, Birkenpollen, Haselpollen, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Katzen- und Hundepithelien.

Der Gesamt-IgE-Serumspiegel und die allergenspezifischen IgE-Ak wurden mit dem CAP-System-FEIA (Parnacia, Freiburg) gemessen. Dabei handelt es sich um einen Fluoreszenz-Enzym-Immuno-Assay (FEIA), einer Weiterentwicklung des ELISA (Enzyme-linked-immunosorbent-assay).

Die quantitative Bestimmung des Gesamt-IgE erfolgt mit der Erstellung einer Standardkurve, wobei die Konzentration in kU IgE/l gemessen wird.

Referenzbereiche der Serum-IgE Konzentrationen im Kindesalter sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 2: IgE-Spiegel im Kleinkindesalter (Liappis et al. 1992)

Alter (Jahre)	Median	90. Perzentile	Anzahl
Nabelschnurblut	<0,35	0,7	33
0-0,5	<2,0	2,75	9
0,5-2	2	3,75	43
2-5	6,6	16	52
5-8	11,1	26,2	37
8-12	13,9	34,6	35

Die Konzentration des spezifischen IgE wird durch Vergleich mit einem Referenzsystem erstellt. Damit wird eine quantitative Darstellung der Messwerte erzielt. Zusätzlich wird eine semiquantitative Ergebnisdarstellung in CAP-Klassen von 0 bis 6 vorgenommen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: CAP-Klassifizierung (CAP-System Fa. Pharmacia-Upjohn)

Klasse	IgE (kU/l)	Interpretation
0	<0,35	negativ
I	0,35-0,69	fraglich
II	0,70-3,49	positiv
III	3,50-17,49	stark positiv
IV	17,50-52,49	stark positiv
V	52,49-99,99	stark positiv
VI	>100	stark positiv

CAP-Klasse I stellt eine fragliche Sensibilisierung dar. Erst CAP-Klasse II wird als sichere Sensibilisierung gewertet.

Die Bestimmung der spezifischen IgE-Ak erfolgte mittels Radio-Allergo-Sorbent Test (RAST). Hierfür werden mit Antigen beladene Papierscheiben mit dem Patientenserum in Kontakt gebracht. Sind im Serum passende Antikörper vorhanden, binden diese im Rahmen einer Antigen-Antikörper-Reaktion auf dem Trägermaterial und lassen sich quantitativ einschätzen.

Die serologischen Untersuchungen wurden im Labor des Universitätsklinikums zu Kiel, Abteilung für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, durchgeführt.

Lediglich die spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Candida albicans* und *Cladosporium herbarum* wurden mittels RAST-Methode am Universitätsspital Zürich in der Abteilung Dermatologie, Allergologie und Venerologie, gemessen.

3.2. Klinische Kriterien

Diagnosekriterien, Schweregrad und Krankheitsaktualität des atopischen Ekzems

Eine Vielzahl unterschiedlicher Instrumente dient der Einschätzung des Schweregrads des AEs. In unserer Studie wurde der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) eingesetzt, ein standardisierter Score, der subjektive Parameter wie Juckreiz und Schlaflosigkeit, aber auch objektive Parameter wie Ausdehnung und Intensität des Patienten berücksichtigt (Ricci G 2009).

Die Ausdehnung wird in Anlehnung an die Neuner Regel nach Wallace unter Berücksichtigung des Alters der Patienten bestimmt. Morphologische Kriterien werden zur Beurteilung der Intensität herangezogen: Papeln, Nässen, Erytheme, Schwellung, Krustenbildung, Lichenifikation, Exkoration und Trockenheit der Haut.

3.2.2. Statistische Auswertungen

Im Rahmen der beschreibenden Statistik wurden zu den metrischen Größen die Anzahl, der Mittelwert und Median, die Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie zu den ordinal skalierten Größen die Häufigkeiten aufgeführt.

Mit Hilfe des Kolmogorow-Smirnow-Tests wurde eine Prüfung auf Normalverteilung der erhobenen Parameter durchgeführt. Eine Normalverteilung konnte nicht für alle Parameter maßgeblich aufgeführt werden, so dass eine Prüfung der Ähnlichkeitsmaße auch für Gruppenvergleiche mit Hilfe des Pearson-Korrelationstest und des Kendall's Tau-b-Test erfolgte. Hiermit konnten Korrelationskoeffizienten errechnet werden.

Der Pearson-Korrelationstest ist ein Ähnlichkeitsmaß, das die standardisierten Werte der Objekte paarweise miteinander multipliziert. Das hieraus resultierende Produkt wird durch die Anzahl der Wertepaare, subtrahiert mit der Zahl eins, dividiert. Hieraus lässt sich eine Ähnlichkeitsverteilung ablesen. Eine Normalverteilung der zu untersuchenden Parameter ist als Grundvoraussetzung für diese Prüfung obligat.

Die Testung kann sowohl einseitig als auch zweiseitig durchgeführt werden und erläutert somit die Korrelation in negativen als auch positiven Bereichen. Eine negative Korrelation hätte in diesem Zusammenhang keine Aussagekraft, weshalb die einseitige Methode gewählt wurde

$$\text{Pearson-Korrelation} = \frac{\sum (x_{i1} - \bar{x}_{i1})(x_{i2} - \bar{x}_{i2})}{N-1}$$

Eine weitere geeignete Testung von Korrelationen bietet der Kendall's Tau-b-Test. Dieser Test beruht auf dem Konzept der Rangkorrelationen, wie sie an Hand von Ordinalskalen erstellt werden können. Auch hier werden Wertepaare der beiden Variablen jeweils paarweise miteinander verglichen und überprüft, ob die Reihenfolge der Wertepaare der einen Variablen mit der Reihenfolge der Wertepaare der anderen Variablen übereinstimmen und als konkordant gesehen werden kann. Eine Normalverteilung ist für diese Prüfung nicht notwendig. Der Vorteil des Kendall's Tau -b-Test liegt darin, dass er im Vergleich zu anderen Tests weniger Empfindlichkeit gegenüber kleineren Stichprobenumfängen und Ausreisser- Rangpaaren aufweist.

Auch bei diesem Test besteht die Möglichkeit der zweizeitigen Durchführung. Aus den oben genannten Gründen wurde von einer zweizeitigen Durchführung abgesehen.

$$\text{Kendall's } \tau_b = \frac{k-d}{\sqrt{(k+d+v_N)(k+d+v_N)}}$$

Bei allen aufgeführten Untersuchungen wurde ein Signifikanzniveau von 5 % zu Grunde gelegt.

3.2.3. Testung der Variablen auf Normalverteilung

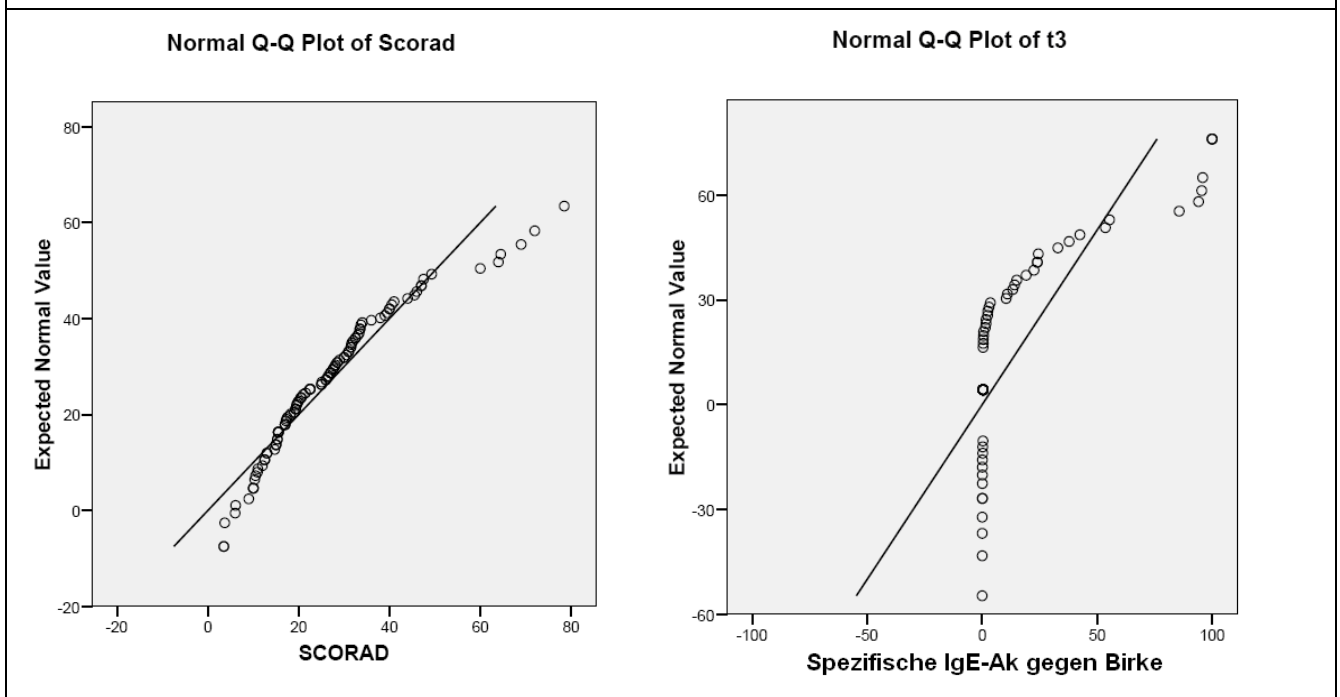
Die Anwendung zahlreicher statistischer Verfahren setzt eine Prüfung auf Normalverteilung der Variablen voraus.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests kann überprüft werden, ob die Werte einer bestimmten theoretischen Verteilung folgen.

Der Kolmogorov-Smirnov-Test untersucht die aufgeführten Variablen auf Normalverteilung und weist maximal eine Signifikanz von 9,8% (SCORAD) und minimal eine nicht nachweisbare Signifikanz von 0,0% (Birke) auf.

3.2.4. Exemplarische Darstellung der Normalverteilung an den Beispielen Schweregrad (SCORAD) und Birkenpollen

Abbildung 1: Normalverteilung an den Beispielen SCORAD und Birkenpollen



3.3. Charakterisierung der Patientengruppen

Deskriptive Statistik

Die Studie wurde mittels dokumentierter Befunde der Patientenakten unter Einbeziehung der allergenspezifischen Immunantwort von Patientenseren durchgeführt.

Die Diagnose des AEs wurde anhand der Diagnosekriterien von Hanifin und Rajka gestellt (Hanifin, Rajka 1980).

Es erfolgten Erhebungen zum Schweregrads des AEs (SCORAD) und Messungen des Gesamt-IgE-Wertes, spezifische IgE-Ak gegen die Pilze *Malassezia furfur*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum* und *Alternaria alternata* sowie Pollen (Birke, Hasel), Tierepithelien und Hausstaubmilben im Serum.

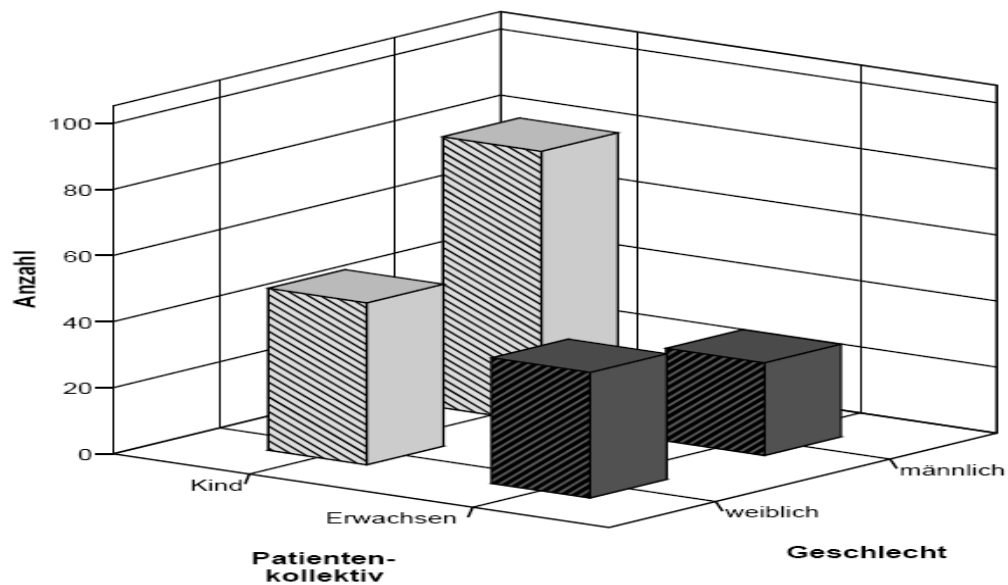
Der SCORAD der Kinder lag im Median bei 26 Punkten. Das entsprach einem Minimum von 6 und einem Maximum von 78,5 Punkten.

Der SCORAD der Erwachsenen lag im Median bei 22,5 Punkten, entsprechend einem Minimum von 3,5 Punkten und einem Maximum von 64,5 Punkten.

Durch ein Punktesystem und anhand einer Formel kann der SCORAD ermittelt werden. Ein SCORAD-Index von 1-25 Punkten wird als leichte, ein SCORAD- Index von 26-50 Punkten als mittelschwere und ein SCORAD- Index von > 50 Punkten als schwere Ausprägung des AEs gewertet (Kunz B 1997).

3.3.1. Beschreibende Grössen des Patientenkollektivs und der Erwachsenenengruppe

Abbildung 2: Beschreibende Grössen des Patientenkollektivs



Das Patientenkollektiv (siehe Abbildung 2) setzte sich zusammen aus 131 Kindern im Alter von 8 bis 72 Monaten (Mittelwert: 40 Monate) und aus 66 Erwachsenen im Alter von 19 bis 51 Jahren (Mittelwert: 30 Jahre). Unter den Kindern fanden sich 82 männliche und 49 weibliche, unter den Erwachsenen 28 männliche und 38 weibliche Patienten.

3.3.2. Demographische Daten des Patientenkollektivs

Tabelle 4:			
	Kriterium	Kinder	Erwachsene
Anzahl	n	131	66
Alter in Jahren	Max	6,1	51
	Min	0,8	19
	Median	3,4	27,0
	MW	3,4	30,1
	SD	1,4343	8,4148
Geschlecht	M	82 (62,6%)	28 (42,4%)
	W	49 (37,4%)	38 (57,6%)
SCORAD	n	69 (52,7%)	44 (66,7%)
	Min	6	3,5
	Max	78,5	64,5
	Median	26,0	22,5
	MW	27,82	24,21
	SD	15,936	11,968

n= Anzahl; Min= Minimum; Max= Maximum; MW= Mittelwert, SCORAD= Score of atopic dermatitis (Maß für Schweregrad)

Tabelle 4 gibt eine Übersicht über die Alters- und Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs. Zusätzlich lassen sich statistische Eckdaten der erhobenen SCORAD- Werte entnehmen.

3.3.3. Sensibilisierung gegen nutritive und inhalative Allergene bei Kindern und Erwachsenen

In Tabelle 5 sind die Sensibilisierungen anhand der CAP –Klassen für nutritive und inhalative Allergene aufgeführt.

Im Einzelnen wurden spezifische IgE-Ak gegen Birke, Hasel, HSM I, HSM II, Haustierepithelien von Hund und Katze sowie die Pilze *Malassezia furfur*, *Candida albicans*, *Cladosporium herbarum* und *Alternaria alternata* bestimmt.

Tabelle 5: Übersicht der Sensibilisierungen gegen nutritive Allergene bei Erwachsenen und Kindern (n=Anzahl, CAP= Maß für die Sensibilisierung)			
	Anzahl	Kinder	Erwachsene
Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene (Screen)	n	102	55
	JA	43 (42,1%)	44 (80,0%)
	Nein	59 (57,9%)	11 (20,0%)
Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene (Screen)	n	103	55
	JA	46 (44,7%)	21 (38,2%)
	NEIN	57 (55,3%)	34 (61,8%)
Sensibilisierung gegen Birke	n	37	30
CAP ≥ 2	JA	10 (27,0%)	19 (63,3%)
CAP <2	NEIN	27 (73,0%)	11 (36,7%)
Sensibilisierung gegen Hasel	n	30	29
CAP ≥ 2	JA	6 (20,0%)	20 (69,0%)
CAP <2	NEIN	24 (80,0%)	9 (31,0%)
Sensibilisierung gegen Dermatophagoides pteronyssinus	n	61	37
CAP ≥ 2	JA	28 (45,9%)	31 (83,8%)
CAP <2	NEIN	33 (54,1%)	6 (16,2%)
Sensibilisierung gegen Dermatophagoides farinae	n	32	14
CAP ≥ 2	JA	11 (34,38%)	9 (64,29%)
CAP <2	NEIN	21 (65,63%)	5 (35,75%)
Sensibilisierung gegen Katze	n	58	41
CAP ≥ 2	JA	17 (29,3%)	28 (68,3%)
CAP <2	NEIN	41 (70,7%)	13 (31,7%)
Sensibilisierung gegen Hund	n	51	36
CAP ≥ 2	JA	11 (21,6%)	23 (63,9%)
CAP <2	Nein	40 (78,4%)	13 (36,1%)
Sensibilisierung gegen <i>Malassezia furfur</i>	n	93	51
CAP ≥ 2	JA	5 (5,4%)	24 (47,0%)
CAP <2	NEIN	88 (94,6%)	27 (53,0%)
Sensibilisierung gegen <i>A. alternata</i>	n	93	54
CAP ≥ 2	JA	4 (3,7%)	17 (31,5%)
CAP <2	NEIN	89 (96,3%)	37 (68,5%)
Sensibilisierung gegen <i>C. albicans</i>	n	93	54
CAP ≥ 2	JA	1 (1,1%)	6 (11,1%)
CAP <2	NEIN	92 (98,9%)	48 (88,9%)
Sensibilisierung gegen <i>C. herbarum</i>	n	92	54
CAP ≥ 2	JA	2 (2,2%)	4 (7,4%)
CAP <2	NEIN	91 (98,9%)	50 (92,6%)

Sensibilisierungen gegen Nahrungsmittelallergene (Screen) sind bereits bei über 40% der Kinder nachweisbar, im Erwachsenenkollektiv verdoppelt sich die Sensibilisierungsrate (80%). Eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene (Screen) weisen nahezu 45% der Kinder, im Vergleich lediglich 38% der Erwachsenen auf. Die Sensibilisierungsrate gegen Pollen (Hasel, Birke), Tierepithelien (Katze, Hund) und Hausstaubmilben ist der gegen Nahrungsmittelallergene vergleichbar.

Eine Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* weisen 5,4% der Kinder, im Gegensatz dazu ca. die Hälfte der erwachsenen Patienten (47%) auf. Auch ist eine deutliche Zunahme der Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata* mit 3,7% im Kindesalter auf 31,5% im Erwachsenenalter festzustellen.

4. Ergebnisse

4.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE und der spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Candida albicans* und *Cladosporium herbarum*

4.1.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE

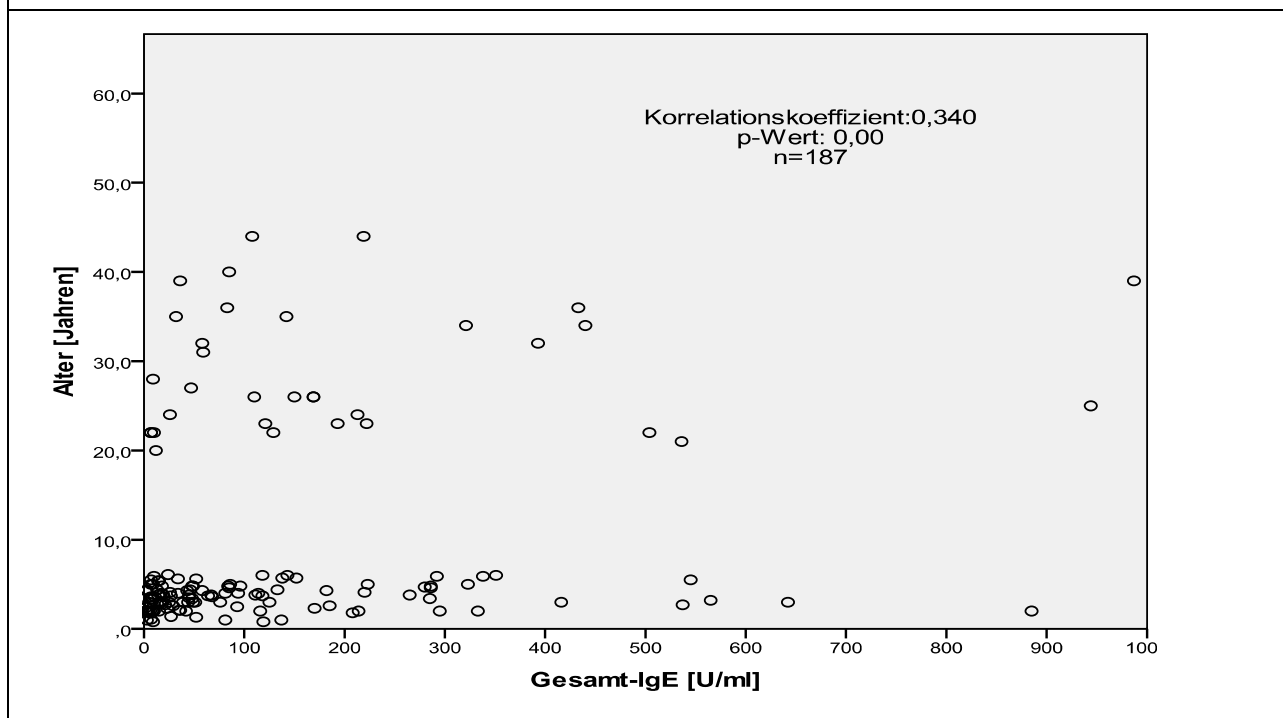
Wir untersuchten die Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE-Wertes zunächst im Gesamt- Patientenkollektiv und nachfolgend gesondert in der Gruppe der Kinder und der Erwachsenen. Im Patientenkollektiv (Kinder und Erwachsenen) und im Patientenkollektiv der Kinder korreliert das Gesamt-IgE mit dem Alter. Im Erwachsenenalter lässt sich kein entsprechender Zusammenhang herstellen.

	Kollektiv	Kinder	Erwachsene
Korrelationskoeffizient	0,340*	0,162*	0,035

* signifikante Korrelation

Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE im Gesamt-Patientenkollektiv

Abbildung 3: Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Alter im Gesamt-Patientenkollektiv

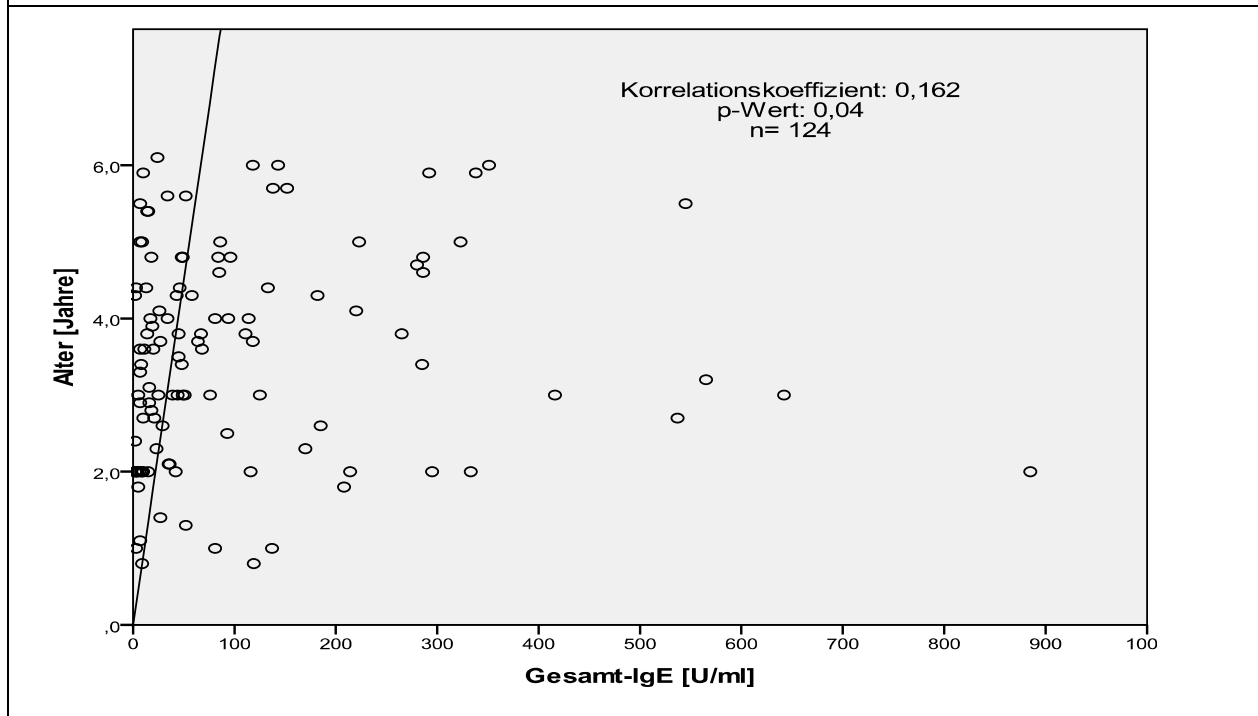


Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Gesamt-IgE im Gesamt-Patientenkollektiv.

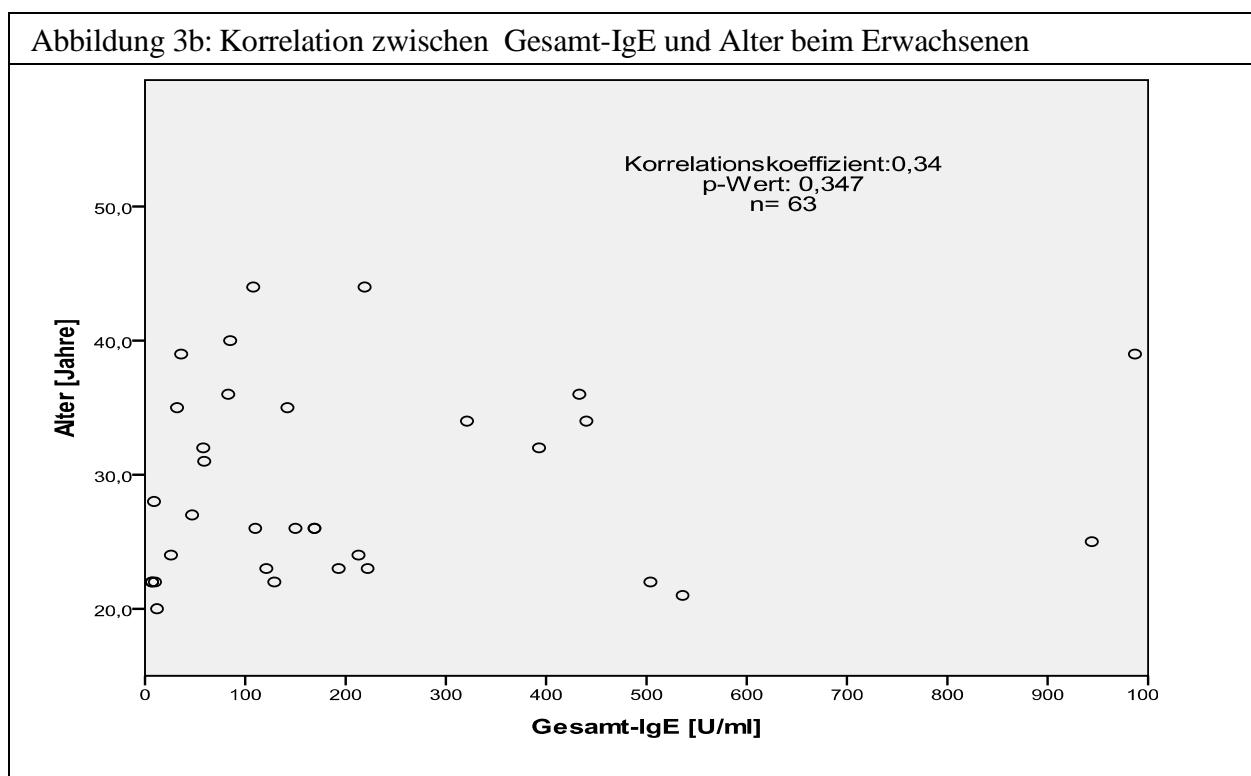
(Kinder n = 131, Alter: 0,8 -6 Jahre, Median: 3,4 Jahre, Erwachsene n = 63, Alter: 19-51 Jahre, Median 27 Jahre)

Altersabhängigkeit des Gesamt- IgE im Kindesalter

Abbildung 3a: Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Alter beim Kind



Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Gesamt-IgE im Kindesalter (n= 124, Alter: 0,8 -6 Jahre, Median: 3,4 Jahre).

Altersabhängigkeit des Gesamt IgE im Erwachsenenalter

Es zeigt sich keine Korrelation zwischen Alter und Gesamt-IgE im Erwachsenenalter (Erwachsene n = 63, Alter: 19-51 Jahre; Median 27 Jahre).

4.1.2. Altersabhängigkeit der spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Candida albicans* und *Cladosporium herbarum*

Im Gesamt-Patientenkollektiv konnte eine Altersabhängigkeit der spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata* und *Candida albicans* nachgewiesen werden. Bei gesonderter Betrachtung des Patientenkollektivs im Kindesalter bestätigt sich dieses lediglich für *Alternaria alternata*. Im Erwachsenenalter korrelieren die untersuchten spezifischen IgE-Ak nicht mit dem Alter.

Kollektiv	MF	AA	CA	CH
Korrelationskoeffizient	0,395*	0,300*	0,286*	0,012

Kinder	MF	AA	CA	CH
Korrelationskoeffizient	0,071	-0,212*	-0,136	-0,57

Erwachsene	MF	AA	CA	CH
Korrelationskoeffizient	0,017	0,066	0,261	0,030

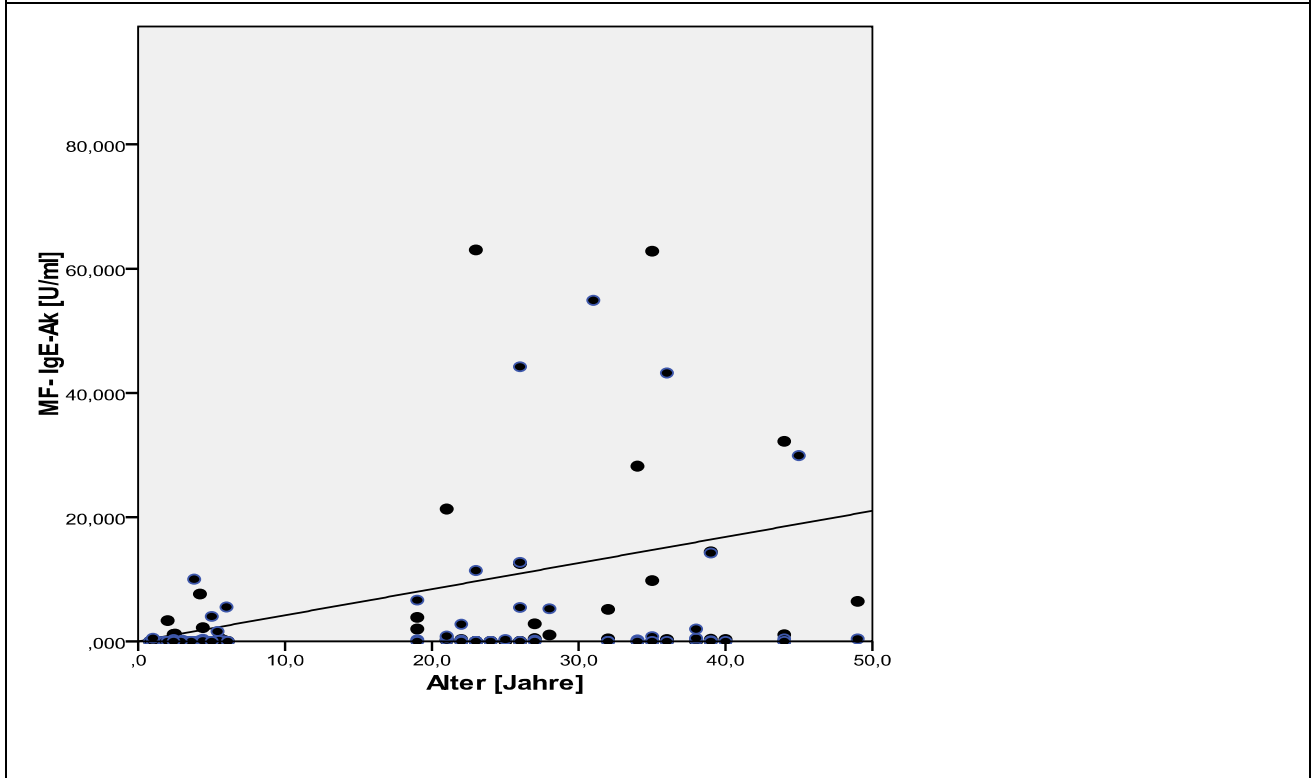
* signifikante Korrelation

MF = *Malassezia furfur*, AA = *Alternaria alternata*, CA = *Candida albicans*, CH = *Cladosporium herbarum*

Es lassen sich signifikante Korrelationen zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata* und *Candida albicans* im Gesamt-Patientenkollektiv mit dem Lebensalter nachweisen. Im Patientenkollektiv der Kinder ergibt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Alternaria alternata* und Lebensalter. Im Patientenkollektiv der erwachsenen Patienten korreliert keiner der spezifischen IgE-Ak mit dem Lebensalter.

Exemplarisch sind die Ergebnisse für *Malassezia furfur* dargestellt.

Abbildung 4: Korrelation spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* (MF) im Gesamt-Patientenkollektiv



Eine Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* und Gesamt-IgE ist lediglich im Gesamt-Patientenkollektiv nachweisbar. Beide Patientengruppen getrennt betrachtet weisen keine Korrelation zwischen MF und Lebensalter auf (n=144, MF= von 0,0-63 kU/l, Alter von 0,8-59 Jahren).

4.2. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD), Gesamt- IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* und *Candida albicans*

4.2.1. Korrelation zwischen Schweregrad dem (SCORAD) und Gesamt- IgE

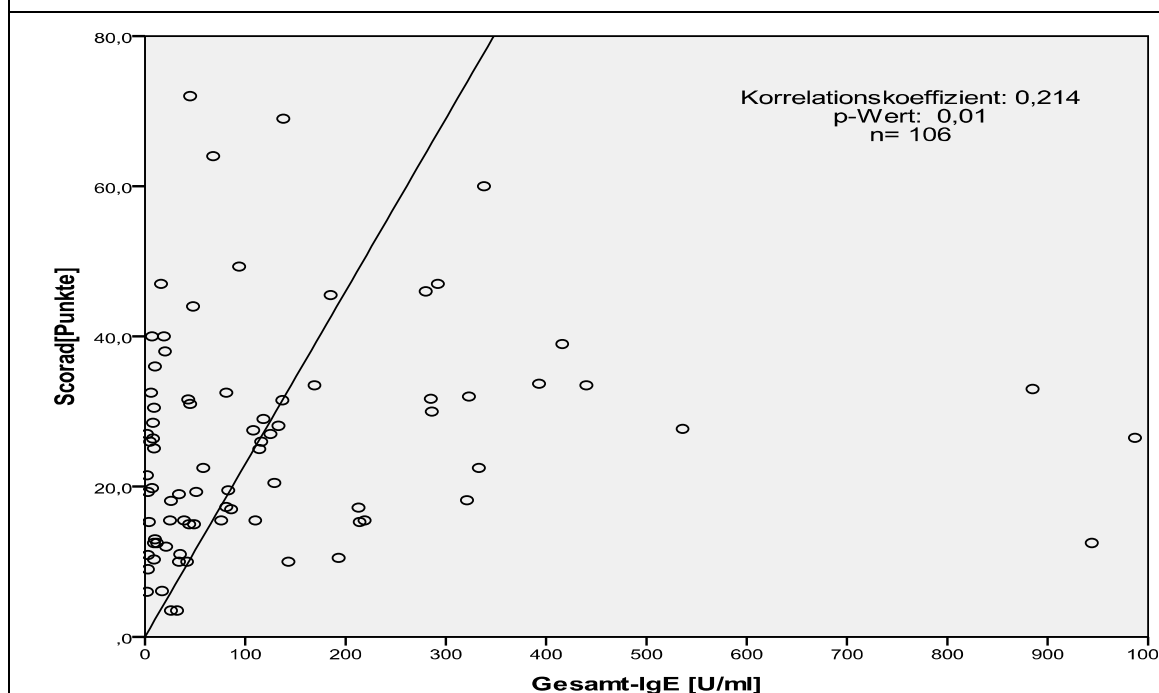
Untersucht wurde die Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Schweregrad des AEs (SCORAD). Das Gesamt-IgE korreliert in beiden Altersgruppen mit dem SCORAD.

	Kollektiv	Kinder	Erwachsene
Korrelationskoeffizient	0,214*	0,248*	0,448*

* signifikante Korrelation

Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Schweregrad (SCORAD) im Gesamt -Patienten-kollektiv

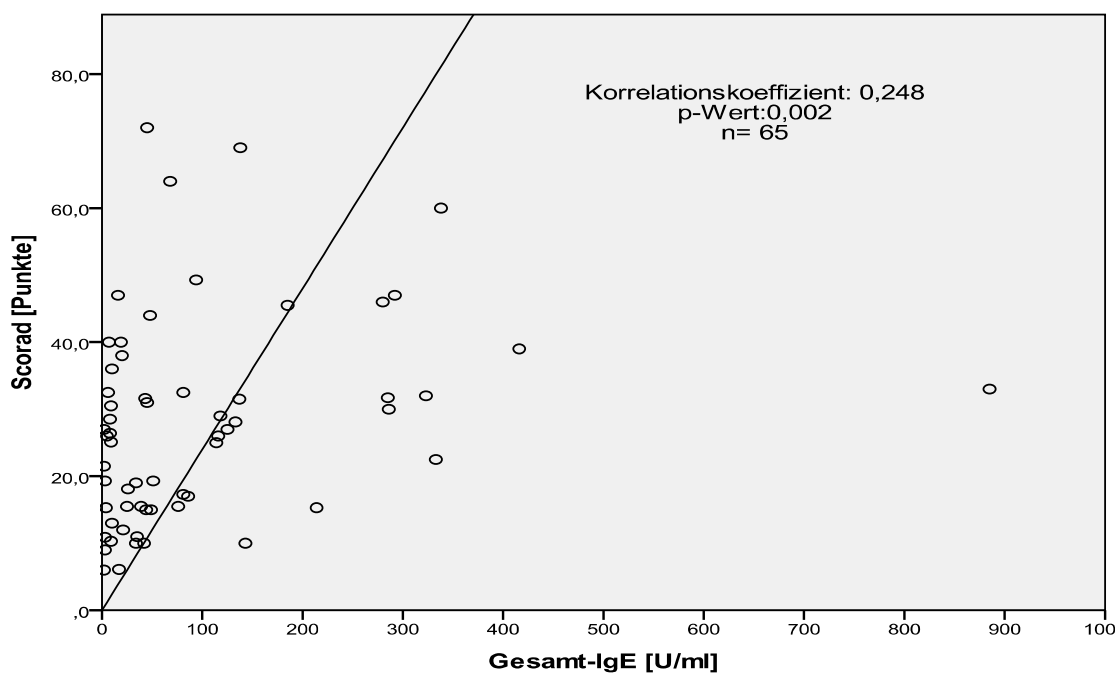
Abbildung 5: Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Schweregrad (SCORAD) im Gesamt-Patientenkollektiv



Die Testung der Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Schweregrad (SCORAD) im Gesamt-Patientenkollektiv ist signifikant (n = 104, Gesamt-IgE von 0,0- 900kU/L, SCORAD von 0-75 Punkten).

Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Schweregrad (SCORAD) im Patientenkollektiv der Kinder

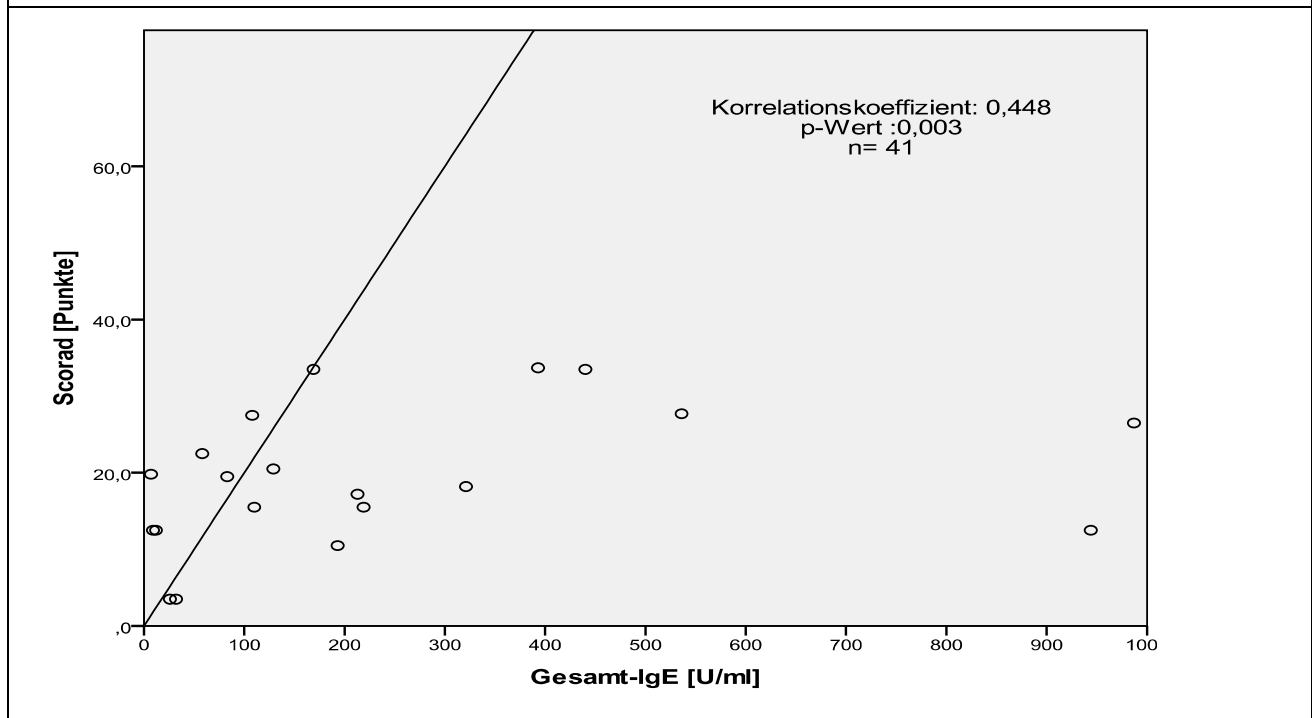
Abbildung 5a: Korrelation zwischen Gesamt-IgE und SCORAD im Patientenkollektiv der Kinder



Die Testung der Korrelation zwischen Gesamt-IgE und SCORAD bei den Patienten im Kindesalter ist signifikant (n = 65, Gesamt-IgE von 0,0- 900kU/L, SCORAD von 0-75 Punkten)

Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Schweregrad (SCORAD) im Patientenkollektiv der Erwachsenen

Abbildung 5b: Korrelation zwischen Gesamt-IgE und SCORAD im Patientenkollektiv der Erwachsenen



Die Testung der Korrelation zwischen Gesamt-IgE und SCORAD bei den erwachsenen Patienten ist signifikant (n = 41, Gesamt-IgE von 0,0- 1000 kU/L, SCORAD von 0-48 Punkten)

4.2.2. Korrelation spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* mit dem Schweregrad (SCORAD)

Um den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des AE (SCORAD) und der Höhe spezifischer IgE- Ak gegen *Malassezia furfur* zu untersuchen, wurden im Folgenden gemessene spezifische IgE-Ak in die jeweiligen CAP-Klassen eingeteilt.

Eine Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* und dem SCORAD kann im Gesamt-Patientenkollektiv und in der Patientengruppe der Erwachsenen dargestellt werden.

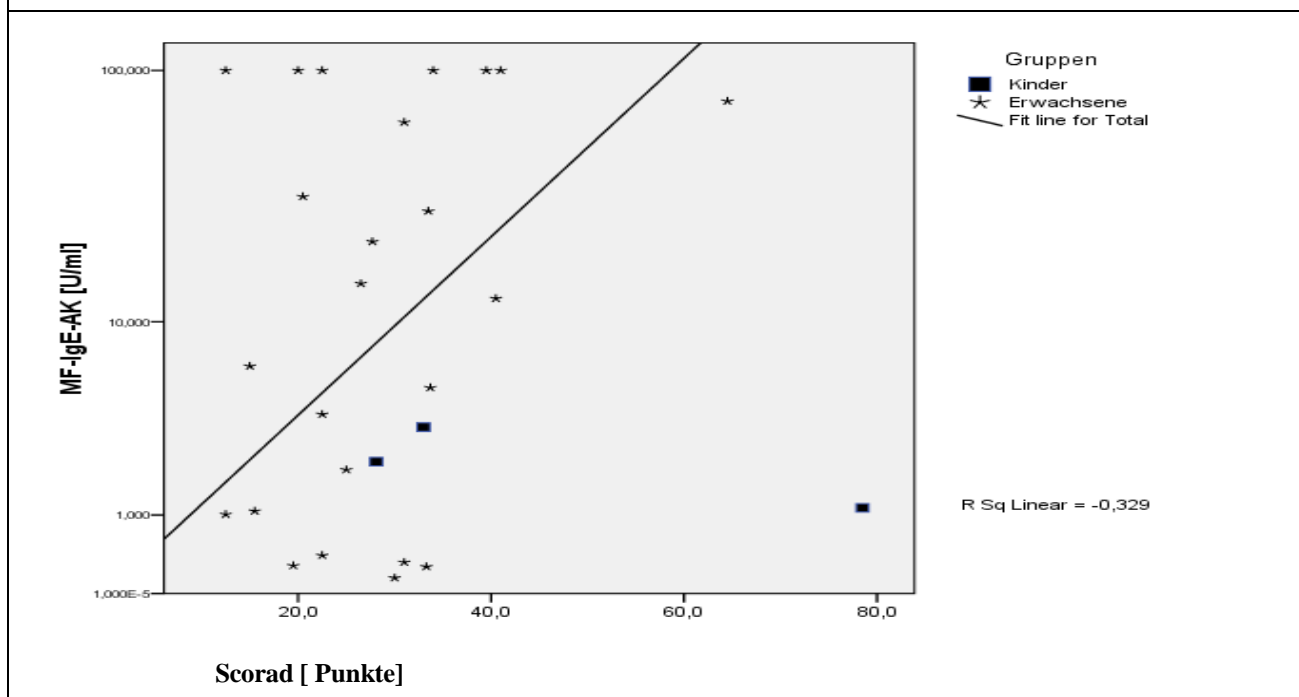
Dieser Zusammenhang ist auch in der Patientengruppe der Kinder nachweisbar, allerdings handelt es sich hierbei um lediglich 5 Wertepaare, da die restlichen Kinder keine Sensibilisierung aufweisen. Abbildung 6 verdeutlicht diese Tatsache.

In der Patientengruppe der Erwachsenen zeigt sich auch graphisch ein deutlicher Zusammenhang zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* und dem SCORAD.

MF & SCORAD	Kollektiv	Kinder	Erwachsene
Korrelationskoeffizient	0,201*	0,415*	0,396*

* signifikante Korrelation , MF = *Malassezia furfur*

Abbildung 6: Korrelation spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* mit dem SCORAD im Gesamt-Patientenkollektiv



MF = *Malassezia furfur*

Lediglich bei fünf (5/92) Kindern lässt sich eine Sensibilisierung gegen MF nachweisen, so daß eine graphische Darstellung der Korrelation zwischen Sensibilisierung und SCORAD nicht möglich ist. Im Erwachsenenalter hingegen ist eine Erhöhung des SCORAD mit einer Sensibilisierung gegen MF verbunden (n = 123, MF = von 0,0-63 kU/l, SCORAD = 6-64,5 Pkt).

4.2.3. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD), Gesamt-IgE und den spezifischen IgE-Ak gegen *Alternaria alternata*, *Candida albicans* und *Cladosporium herbarum* (CAP-Klassifizierung)

Untersucht wurden die Korrelationen zwischen SCORAD und Gesamt-IgE mit spezifischen IgE-Ak gegen *Alternaria alternata* (AA), *Candida albicans* (CA) und *Cladosporium herbarum* (CH).

Die spezifischen IgE-Ak wurden für die Auswertung ihren jeweiligen CAP-Klassen zugeordnet. Eine Korrelation zwischen SCORAD und spezifischen IgE-Ak lässt sich in keinem der Fälle darstellen. Hingegen lassen sich für AA, CA und CH signifikante Korrelationen zwischen spezifischen IgE-Ak und Gesamt-IgE nachweisen.

Bei Kindern bis zum 6. Lebensjahr mit AE sind keine signifikanten Korrelationen zwischen den spezifischen IgE-Ak gegen *Candida albicans*, *Alternaria alternata* und *Cladosporium herbarum* und dem SCORAD festzustellen. Für das Patientenkollektiv der Kinder lässt sich lediglich eine signifikante Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Cladosporium herbarum* und Gesamt-IgE feststellen.

<i>Candida albicans</i> & SCORAD / Gesamt-IgE	Kollektiv	Kind	Erwachsene
Korrelationskoeffizient	0,107 / 0,355*	0,164 / 0,072	0,128 / 0,421*
p-Wert	0,207 / 0,00	0,235 / 0,255	0,222 / 0,001

*signifikante Korrelation

<i>Alternaria alternata</i> & SCORAD / Gesamt-IgE	Kollektiv	Kind	Erwachsene
Korrelationskoeffizient	0,030 / 0,355*	0,089 / 0,091	-0,036 / 0,487*
p-Wert	0,346 / 0,000	0,262 / 0,201	0,415 / 0,000

<i>Cladosporium herbarum</i> & SCORAD / Gesamt-IgE	Kollektiv	Kind	Erwachsene
Korrelationskoeffizient	0,042 / 0,344*	0,89 / 0,202*	0,015 / 0,571*
p-Wert	0,309 / 0,000	0,524 / 0,032	0,465 / 0,00

*signifikante Korrelation

4.3. Vergleich spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* und *Candida albicans* bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem

Hinsichtlich der Serumspiegel von spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* lässt sich ein deutlicher Unterschied im Kindes- und Erwachsenenalter feststellen.

Tabelle 6: Vergleich spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia fufur*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* und *Candida albicans* bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem

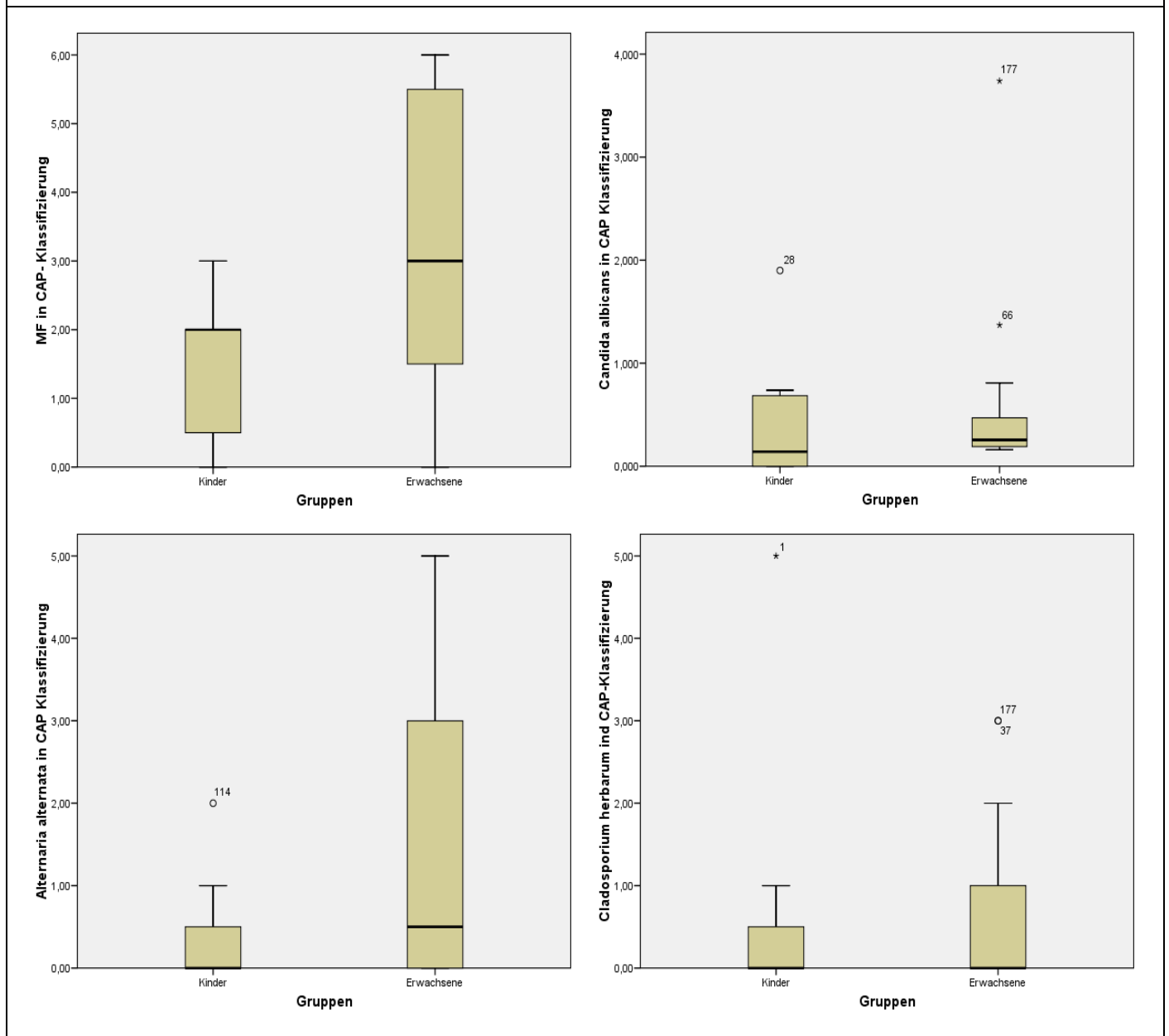
		Kind	Erwachsener		Kind	Erwachsener
n	MF	5	24	AA	4	17
MW		3,09	47,60		5,28	1
MD		2,2	30,20		4,77	7,89
SD		2,69	42,80		3,54	17,00
min		1,13	1,10		1,58	0,76
max		7,61	100,00		10,00	54,90
25.Perzentile		1,16	5,47		2,19	3,99
50.Perzentile		2,20	30,20		4,77	7,89
75.Perzentile		5,47	100,00		8,88	22,05

		Kind	Erwachsener		Kind	Erwachsener
n	CH	2	4	CA	1	6
MW		1,32	4,39		91,50	10,42
MD		1,32	2,46		91,50	4,52
SD		0,82	5,55		91,50	11,74
min		0,74	0,81		91,50	0,85
max		1,90	15,50		91,50	27,00
25.Perzentile		0,97	1,23		91,50	1,60
50.Perzentile		1,13	2,46		91,50	4,52
75.Perzentile		2,43	6,68		91,50	24,60

n = Anzahl, MW= Mittelwert, SD= Standardabweichung, Min= Minimum, Max= Maximum

MF = *Malassezia furfur*, AA = *Alternaria alternata*, CH = *Cladosporium herbarum*, CC = *Candida albicans*

Abbildung 7: Vergleich spezifischer IgE-Ak bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem



(*Malassezia furfur*: n Erwachsenen= 24, n Kinder=5; *Candida albicans*: n Erwachsenen=6, n Kinder=1; *Alternaria alternata*: n Erwachsenen= 17, n Kinder=4; *Cladosporium herbarum*: n Erwachsenen=2, n Kinder =1)

Erwachsene Patienten mit atopischem Ekzem weisen im Vergleich zu Kindern mit AE deutlich höhere Sensibilisierungen gegen die Pilze *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Candida albicans* und *Cladosporium herbarum* auf. Besonders anschaulich ist dies für *Malassezia furfur* und *Alternaria alternata*.

4.4. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD) und den spezifischen IgE-Ak gegen Pollen, Hausstaubmilben und Tierepithel bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem

Wir untersuchten die Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen Pollen (Birke, Hasel), Hausstaubmilben und Tierepithel (Katze, Hund) und dem SCORAD in beiden Patientenkollektiven. Korrelationen konnten nicht festgestellt werden.

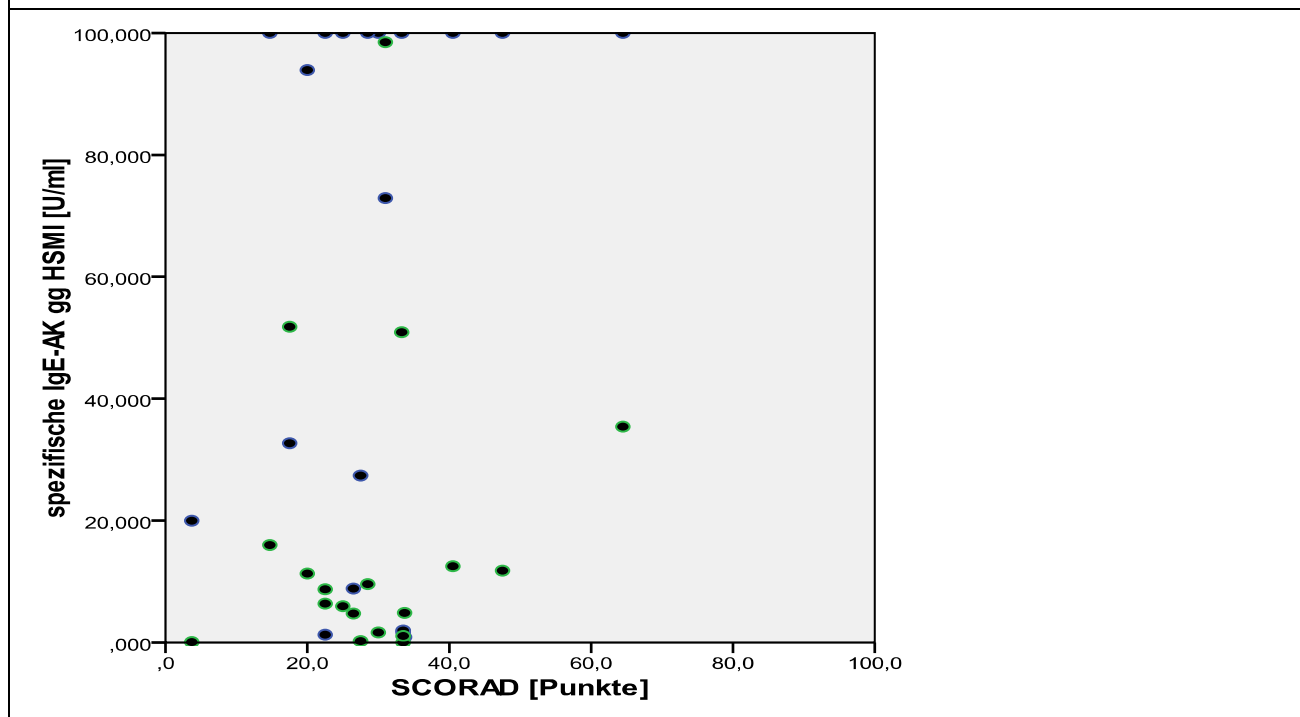
Kind	Birke	Hasel	HSMI	HSMII	Katze	Hund
N	18	15	34	17	28	24
Korrelationskoeffizient	0,384	-0,50	0,045	0,058	0,292	0,122

Erwachsener	Birke	Hasel	HSMI	HSMII	Katze	Hund
N	18	19	23	13	27	23
Korrelationskoeffizient	0,425	0,325	0,211	0,214	0,212	0,326

HSMI= Dermatophagoides pteronyssinus, HSMII= Dermatophagoides farinae

Exemplarisch sind die Ergebnisse für spezifische IgE-Ak gegen Dermatophagoides pteronyssinus (HSM I) und SCORAD für Kinder und Erwachsene mit atopischem Ekzem dargestellt.

Abbildung 8: Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen Hausstaubmilben und Schweregrad (SCORAD) im Patientenkollektiv



Es zeigt sich in keiner der beiden Patientenkollektive eine Korrelation zwischen den spezifischen IgE-Ak gegen *Dermatophagoides pteronyssinus* und dem SCORAD.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bedeutung des Hefepilzes *Malassezia furfur* bei Kindern mit atopischem Ekzem anhand von klinischen und immunologischen Kriterien untersucht. Im Vergleich zu Erwachsenen, bei denen signifikante Korrelationen zwischen Schweregrad und spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* bestehen, lassen sich diese im Kindesalter nicht aufzeigen. Erst mit zunehmendem Gesamt-IgE, das eine Korrelation zum Alter aufweist, ist eine proportional ansteigende Sensibilisierung auffällig.

Vergleichend zu *Malassezia furfur* wurden andere Inhalationsallergene einschließlich weiterer Pilzallergene mit dem Schweregrad und dem Alter der Patienten in Beziehung gesetzt.

5.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgE und der spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Candida albicans* und *Cladosporium herbarum*

5.1.1. Altersabhängigkeit des Gesamt-IgEs

Eine signifikante Korrelation zwischen der Höhe des Gesamt-IgEs und dem Lebensalter ist für das gesamte Patientenkollektiv nachzuweisen. Bei der getrennten Betrachtung der Gruppen fällt jedoch auf, dass sich diese Korrelation lediglich für das Kindesalter aufzeigen lässt.

IgE wurde 1966 von Ishizaka als Träger der allergischen Reaktion vom Soforttyp identifiziert (Ishizaka K 1966).

In der pädiatrischen Allergologie ist bekannt, dass die Normwerte des Gesamt-IgE-Serumspiegels altersabhängig sind (siehe Material und Methoden).

Nach heutigen Erkenntnissen fällt diese Entwicklung vornehmlich in die frühkindliche Phase. Die Sensibilisierung gegen Nahrungsmittel nimmt bereits im ersten Lebensjahr ihren Verlauf, während die Entwicklung spezifischer IgE-Ak gegen Inhalationsallergene nach dem zweiten Lebensjahr erfolgt (Wahn U 2008).

Unsere Ergebnisse verdeutlichen, dass auch Gesamt-IgE Spiegel bei Kindern altersabhängig sind.

Auch Liappis et al. konnten einen kontinuierlichen Anstieg des Serum-IgE-Levels im Kindesalter anhand einer Studie mit 224 Kindern bis zum 16ten Lebensjahr nachvollziehen (Liappis et al. 1993).

Diese Aussagen unterstützten die Ergebnisse unserer Studie, die einen in den ersten Lebensjahren kontinuierlichen, teilweise auch sprunghaften Anstieg des Gesamt-IgE-Serumspiegels zeigt, der mit zunehmendem Lebensalters immer weniger Zuwachs erfährt.

Ein signifikanter Anstieg des Gesamt-IgEs lässt sich im Kindesalter, jedoch nicht im Erwachsenenalter nachweisen. Eine kumulative Exposition, gegenüber Allergenen bis zum Erwachsenenalter könnte hierfür ursächlich sein.

Neben dem Lebensalter wird die Höhe des Gesamt-IgE-Wertes zusätzlich durch weitere Faktoren wie Jahreszeit und Anzahl der IgE-vermittelten Sensibilisierungen bestimmt.

5.1.2. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*

Eine Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* (MF) ist abhängig vom Lebensalter.

Unser Patientenkollektiv setzt sich aus zwei Altersgruppen zusammen: Kinder bis zum sechsten Lebensjahr und Erwachsene ab dem 18ten Lebensjahr.

Eine Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* können wir im Kindesalter nur in Ausnahmefällen nachweisen. Im Erwachsenenalter hingegen weisen knapp die Hälfte der Patienten eine Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* auf.

Die Sensibilisierung gegen Soforttypallergene unterliegt gewissen Gesetzmässigkeiten. Beim atopischen Ekzem spricht man von einem sogenannten“ atopischen Marsch“. Demnach folgt der Sensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergene, die schon im Säuglingsalter auftritt, die der Inhalationsallergene.

Während in der Literatur Daten zu Hausstaubmilben- und Pollensensibilisierungen vorliegen, ist über den Zeitpunkt der Malasseziasensibilisierung bisher wenig bekannt. Anhand unserer Ergebnisse ist davon auszugehen, dass diese Phase in der Schulzeit beziehungsweise Adoleszenz anzusiedeln ist.

Die hormonelle Umstellung in der Pubertät bietet den Malassezia- Pilzen durch eine fetthaltigere Haut ideale Wachstumsbedingungen. Diese Tatsache könnte den Zeitpunkt der Sensibilisierung erklären.

Auch aktuelle Studien deuten darauf hin, dass die Bedeutung einer Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* mit zunehmendem Lebensalter steigt und erst nach der Pubertät Einfluss auf die Ausprägung des AEs nimmt.

So konnten auch Lange et al. im Kleinkindesalter nur selten Beziehungen zwischen dem Schweregrad des AEs und einer Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* nachweisen (Lange 2008).

Unterschiede der *Malassezia*-Hefen-Besiedlung im Kindes- und Erwachsenenalter wurden durch Takahata et al. untersucht. Im Kindesalter konnte eine überwiegende Besiedlung der Haut durch *Malassezia restricta* nachgewiesen werden, während im Erwachsenenalter die zusätzliche Besiedlung durch *Malassezia globosa* betont wird. Takahata et al. stellen zudem eine deutlich höhere Besiedlung im Erwachsenenalter heraus.

Eine Besiedlung der Haut mit *Malassezia furfur* wird im frühen Kindesalter nur sporadisch beobachtet. Das genaue Manifestationsalter der Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* und deren Einflussfaktoren bedürfen weiterer Untersuchungen (Takahata 2007).

5.1.3. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen *Alternaria alternata*

Ähnlich wie bei *Malassezia furfur* zeigt sich die Altersverteilung der Sensibilisierung gegen das Inhalationsallergen *Alternaria alternata* (AA). Im Kindesalter lässt sich keine Altersabhängigkeit beobachten.

Im Alter bis zu 6 Jahren kann nur bei einem sehr kleinen Teil der Kinder eine Sensibilisierung nachgewiesen werden während im Alter ab 18 Jahren eine deutlich höhere Zahl an Sensibilisierungen belegt werden kann.

Eine italienische Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen einer Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata* und allergischem Asthma. 6840 Kinder konnten in die Studie eingeschlossen werden. 213 Kinder zeigten, gemessen anhand des Haut-Prick-Tests und des Serum-Rast-Tests, eine Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata*. Eine Erstmanifestation der Sensibilisierung wird von den Autoren für Mädchen mit fünf Jahren und für Jungen mit vier Jahren angegeben (Cantani 2004).

Eine weitere Studie aus Holland überprüfte die Prävalenz spezifischer IgE-Ak gegen Pilze (*Alternaria alternata* u. a.) im Kindesalter. Blutseren von 137 Kindern mit atopischem Ekzem wurden mittels Serum-Rast-Test untersucht. Das Alter für die Entwicklung spezifischer IgE-Ak wird hier bei 7 Jahren beschrieben (Nolles 2001). Eine weitergehende Differenzierung nach Alter erfolgt hier nicht.

Die Kinder unserer Studie mit Sensibilisierungen gegen *Alternaria alternata* wiesen ein maximales Alter von sechs Jahren auf, so dass demzufolge das Hauptmanifestationsalter etwas später zu erwarten ist.

Untersuchungen aus Virginia zeigten, dass das AE im Erwachsenenalter enge Assoziation zu Sensibilisierungen gegen Inhalationsallergene einschließlich Pilzen (*Alternaria alternata* und *Malassezia furfur*) aufweist. Im Kindesalter ist dies nicht der Fall (Deolinda 1999). Diese Daten stimmen mit unseren Ergebnissen überein.

5.1.4. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen *Cladosporium herbarum*

Ähnliche Daten ergeben sich für die Sensibilisierung gegen den Hefepilz *Cladosporium herbarum* (CH). Spezifische IgE-Ak gegen CH können wir bei zwei von 92 Kindern und bei vier der 54 Erwachsenen feststellen.

Untersuchungen der finnischen Bevölkerung sind mit unseren Ergebnissen vergleichbar. Im Haut-Prick-Test reagierten von 6374 erwachsenen Patienten mit atopischen Erkrankungen lediglich 40 mit einer IgE-vermittelten Sofortreaktion gegen das Allergen (Reijula 2003). Der Nachweis der spezifischen IgE-Ak im Serum erfolgte in dieser Studie nicht.

Danach scheint der IgE-vermittelten Sensibilisierung gegen *Cladosporium herbarum* lediglich eine untergeordnete Rolle im Zusammenhang mit dem Auftreten atopischer Erkrankungen zu zukommen.

5.1.5. Altersabhängigkeit spezifischer IgE-Ak gegen *Candida albicans*

Eine Sensibilisierung gegen *Candida albicans* (CA) wird in unserer Studie lediglich bei einem Kind nachgewiesen. Bei den Erwachsenen liegt dieser Anteil etwas höher.

Angaben über eine Altersverteilung einer Candida-Sensibilisierung sind in der Literatur spärlich. Bekannt ist jedoch, dass mit steigender immunologischer Schwäche, mit niedrigem oder hohem Lebensalter, die Wahrscheinlichkeit einer Candida-Besiedlung und somit auch die der Sensibilisierung steigt (Ong PY 2009).

Somit kommt auch der Candida Sensibilisierung beim atopischen Ekzem eher eine geringe Bedeutung zu.

5.2. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD), Gesamt- IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum* und *Candida albicans*

5.2.1. Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und Gesamt- IgE

Bei den untersuchten Patienten besteht, abhängig vom Alter, eine signifikante Korrelation zwischen Gesamt-IgE und dem klinischen Schweregrad des atopischen Ekzems (AE), gemessen am SCORAD.

Der Gesamt-IgE-Wert reflektiert eine immunologische Dysbalance, die mit vermehrter Sensibilisierung verbunden ist und Aussage über Schwere und Prognose des AEs erlaubt. Er lässt jedoch keine Angabe zum Krankheitsstadium zu (akut, chronisch) und eignet sich nicht als Aktivitätsparameter (Salkie 1994).

Unsere Ergebnisse unterstützend konnten bereits Jones et al. 1975 eine positive Korrelation zwischen dem Schweregrad des AE und dem IgE-Serumspiegel nachweisen (Jones et al. 1975).

Hon et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Gesamt-IgE-Wert und dem Schweregrad, gemessen am SCORAD, bei chinesischen Kindern mit AE. Das mittlere Alter der Kinder lag bei 10,7 Jahren und damit höher als in der Kindergruppe dieser Studie. Es konnte aber auch hier eine signifikante Korrelation zwischen SCORAD und Gesamt-IgE dargestellt werden. Das Gesamt-IgE nimmt somit eine Indikatorfunktion für Prognose und Schweregrad beim AE ein (Hon 2007).

Dennoch ist die Bedeutung des Gesamt-IgEs in der Pathogenese des AEs widersprüchlich. Gegen ihren Einfluss spricht, dass eine Subgruppe von AE-Patienten existiert, die normale IgE- Werte aufweisen (intrinsische Form).

Leung et al. äußert die Vermutung, dass IgE möglicherweise zu einer TH-2-Zell-Aktivierung führt, so dass bereits eine geringe Menge Allergen für das Auslösen einer Reaktion ausreichend ist und damit zu einer Verschlechterung der Hautbilds führen kann (Leung et al. 2004).

Dieser Umstand könnte erklären, warum Patienten mit extrinsischer Form des AEs häufiger schwere Krankheitsverläufe zeigen (Fölster-Holst et al. 2006). Bekannterweise spielt in der Pathogenese des AEs sowohl eine Typ I (mit Beteiligung des IgEs) als auch eine Typ IV-Reaktion (T-Zell-vermittelt) eine Rolle.

Unsere Ergebnisse zeigen eine deutliche Korrelation zwischen Gesamt-IgE-Serumspiegeln und Schweregrad und sind gut mit bisherigen Erkenntnissen vereinbar. Sie unterstreichen die Funktion des Gesamt-IgEs als prognostisch wichtigen Faktor beim AE.

5.2.2. Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*

Die Korrelation zwischen *Malassezia furfur* (MF) und der klinischen Ausprägung (SCORAD) des atopischen Ekzems (AE) erweist sich im Gesamt-Patientenkollektiv und in beiden Untergruppen als signifikant.

Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass die Anzahl der gegen *Malassezia furfur* sensibilisierten Kinder sehr gering ist. Von insgesamt 93 getesteten Seren konnten in nur 5 Seren spezifische IgE-Ak gegen den untersuchten Hefepilzen nachgewiesen werden. In der Gruppe der erwachsenen Patienten ist die Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* deutlich höher.

Nach Lange et al. korreliert das klinische Erscheinungsbild eher im Erwachsenenalter mit der Höhe der spezifischen IgE- Ak gegen *Malassezia furfur*, so dass die Sensibilisierung erst nach der Pubertät Einfluss auf den Schweregrad des AEs nimmt. Im Kleinkindesalter zeigten sich in dieser Studie keine Beziehungen zwischen der Ausprägung des AEs und einer Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* (Lange 2008).

Unterschiede in der Besiedlung durch *Malassezia*-Hefen im Kindes- und Erwachsenenalter wurden durch Takahata et al untersucht. Im Kindesalter konnte eine vorwiegende Besiedlung der Haut durch *Malassezia restricta* nachgewiesen werden, allerdings war diese bedeutend geringer als in der Erwachsenenengruppe. Zudem wurde noch eine Besiedlung mit *Malassezia globosa* beobachtet. Dies mag zum Einen eine wesentlich geringere Sebumproduktion der kindlichen Haut widerspiegeln, zum Anderen ist *Malassezia restricta* offensichtlich für das Wachstum auf eine nicht so fettreiche Haut angewiesen im Vergleich zu *Malassezia globosa*.

Zudem wurde in der Arbeit hervorgehoben, dass Sensibilisierungen gegen verschiedene *Malassezia*-Spezies als Marker für die Schwere der Ausprägung eines AEs anzusehen sind (Takahata 2007).

Dieses wird durch unserer Ergebnisse bestätigt (Abbildung 6). Die erhobenen SCORAD-Werte der Kinder zeigen sich zum Zeitpunkt der Blutentnahme sehr variabel. Eine tatsächliche Sensibilisierung konnte jedoch nur bei fünf Kindern festgestellt werden, so dass sich kein graphischer Zusammenhang darstellen lässt. Anders imponiert die Illustration der Werte der erwachsenen Patienten, die mit Zunahme des spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* auch eine Verschlechterung des Hautbefundes aufweisen.

Demnach vermag *Malassezia furfur*, als saprophytär auf der Haut lebender Pilz, die gestörte Hautbarriere des Patienten mit AE zu durchdringen und das Immunsystem zu triggern. Eine permanente Ma-

lassezia-Kolonisierung kann zudem zu einer Kreuzreaktion mit körpereigenen Substanzen führen, wie beispielsweise mit dem sowohl in Mikroorganismen als auch humane Zellen vorkommenden Enzym Mangan-Superoxid-Dismutase (Wüthrich, Schmid-Grendelmeier 2006).

5.2.3. Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen *Alternaria alternata*

Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata* (AA) und der klinischen Ausprägung des atopischen Ekzems im Kindes- und Erwachsenenalter nachgewiesen werden.

Insgesamt wird bei 3 von 93 Kindern und bei 17 von 54 Erwachsenen eine Sensibilisierung gegen AA nachgewiesen.

Die Prävalenz für das Auftreten von Sensibilisierungen gegen diverse Pilzallergene bei Patienten mit AE wurde 2006 von Ozcan et al. untersucht. Die Verifizierung von Sensibilisierungen erfolgte durch die Bestimmung spezifischer IgE-Ak im Serum.

Insgesamt wurden 1799 Patienten im Alter zwischen 3 und 80 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Im Gesamtkollektiv konnte eine Sensibilisierung gegen *Alternaria Alternata* bei 10,2% der Patienten objektiviert werden. Ein Vergleich zwischen Kindern und Erwachsenen wurde nicht gesondert aufgeführt. Eine Sensibilisierung gegen Pilzallergene spielt im Zusammenhang mit dem Schweregrad des AEs in dieser Bevölkerungsgruppe nur eine untergeordnete Rolle (Ozcan 2006). Diese Ergebnisse unterstreichen unsere Resultate.

AA ist im Zusammenhang mit respiratorischen Allergien immer wieder Gegenstand der Untersuchungen, in Bezug auf das AE bislang jedoch nur unzulänglich erforscht. Unsere Ergebnisse zeigen keinen Zusammenhang zwischen Schweregrad des AEs und Sensibilisierung gegen das Allergen.

5.2.4. Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen *Cladosporium herbarum*

Es konnten keine Korrelationen zwischen der klinischen Ausprägung des AEs, gemessen am SCORAD und der Sensibilisierung gegen *Cladosporium herbarum* (CH) im Gesamt-Patientenkollektiv und in den einzelnen Gruppen nachgewiesen werden.

Eine Sensibilisierung gegen *Cladosporium herbarum* weisen 2 von 92 Kindern auf. In der Gruppe der erwachsenen Patienten sind 4 von 50 Teilnehmern sensibilisiert.

Somit deuten die Daten darauf hin, dass eine Sensibilisierung gegen *Cladosporium herbarum* nur eine untergeordnete Rolle für den Schweregrad des AEs spielt. Studien, die diese Thematik fokussieren oder widerlegen, stehen in der Literatur nicht zur Verfügung.

5.2.5. Korrelation zwischen Schweregrad (SCORAD) und spezifischen IgE-Ak gegen *Candida albicans*

Die Beziehung zwischen einer Sensibilisierung gegen *Candida albicans* (CA) und dem Schweregrad des atopischen Ekzems (SCORAD) erweist sich im Kindes- und Erwachsenenalter als nicht signifikant.

Eine Sensibilisierung liegt im Kindesalter bei einem von 93 und im Erwachsenenalter bei 6 von 48 Patienten vor.

Beziehungen zwischen dem Schweregrad des AEs und einer Sensibilisierung gegen CA wurden bislang unzureichend diskutiert. Über das allergische Potenzial des Pilzes konnten jedoch einige Erkenntnisse gewonnen werden. Verschiedene Produkte der Hefe sind in der Lage, eine Reihe allergischer Reaktionen zu induzieren, und können ein AE ebenso wie Asthma bronchiale triggern (Khosravi 2008).

Die Besiedlung des fakultativ pathogenen Erregers findet bevorzugt auf Schleimhäuten statt. Der Gastrointestinaltrakt war in der Vergangenheit diesbezüglich immer wieder Gegenstand der Untersuchungen.

Eine japanische Studie zeigte im Rahmen eines Mausmodells, dass die gastrointestinale Besiedlung durch *Candida albicans* die Neigung zu Nahrungsmittelunverträglichkeiten erhöht. Ursächlich ist

hierfür eine durch den Hefepilz induzierte Hyperpermeabilität der Mastzellen der intestinalen Schleimhaut (Gut 2006). Ob dieser Sachverhalt auf kutane Mastzellen übertragbar ist, bleibt unklar.

In unserer Studie konnten keine Korrelationen der untersuchten Parameter im Kindes- oder Erwachsenenalter nachgewiesen werden. Bislang stehen in der Literatur keine Studien zur Verfügung, die diesen Zusammenhang thematisieren. Es ist davon auszugehen, dass eine Sensibilisierung gegen *Candida albicans* eine untergeordnete Rolle im Krankheitsgeschehen des AEs spielt.

5.2.6. Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Gesamt-IgE und den spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* (MF) im Gesamt-Patientenkollektiv und der Gruppe der Erwachsenen. Im Kindesalter ist eine Aussage aufgrund der zu kleinen Anzahl der Sensibilisierungen nicht möglich.

Nach unseren Ergebnissen korrelieren Sensibilisierungen gegen *Malassezia furfur* im Erwachsenenalter mit dem Gesamt-IgE im Serum.

Eine Reihe von Studien zeigen, dass Sensibilisierungen gegen *Malassezia*-Hefen gehäuft bei Patienten mit AE zu beobachten sind. Das ist offensichtlich bei Patienten mit Asthma, allergischer Rhinitis, Urtikaria oder Nahrungsmittelallergien nicht der Fall (ETA Study Group 1998, Schmidt-Grendelmeier 2002). Entsprechend anderer Studien konnten wir eine Korrelation der spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* und dem Gesamt-IgE aufzeigen.

Diese Ergebnisse beziehen sich lediglich auf erwachsene Patienten mit AE.

Eine mögliche Begründung für die Korrelation von Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* gibt eine schwedische Studie, die den Einfluss von *Malassezia* Spezies auf die Mastzellen untersuchte.

Hierfür wurden Stammzellen mit mastzelltypischen Eigenschaften zusammen mit *Malassezia sympodiales* Extrakt kultiviert. *Malassezia sympodiales* induzierte über Leukotriene eine Degranulation der Mastzellen und aktivierte zusätzlich *Malassezia sympodiales* zur Abgabe proinflammatorischer Mediatoren, die wiederum eine IgE-vermittelte Degranulation weiterer Mastzellen einleiteten (Selander 2009).

Die Untersuchung erfolgte bislang nur für *Malassezia sympodiales*. Ob *Malassezia furfur* ähnliche Eigenschaften zugeschrieben werden kann, ist nach diesen Untersuchungen und der klaren Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* zu vermuten.

5.2.7. Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Alternaria alternata*

In unserer Studie kann eine signifikante Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Alternaria alternata* (AA) und Gesamt-IgE im Gesamt- Patientenkollektiv und in der Gruppe der erwachsenen Patienten nachgewiesen werden.

In der Gruppe der Kinder zeigen 4 von 93 Fällen eine Sensibilisierung, in der Gruppe der Erwachsenen 17 von 54 Patienten.

Eine Korrelation zwischen *Alternaria alternata*-Sensibilisierungen und Gesamt- IgE in der Gruppe der Patienten unter sechs Jahren ist aufgrund der zu geringen Fallzahl nicht nachweisbar. Hingegen zeigt sich in der Gruppe der erwachsenen Patienten eine deutlich höhere Sensibilisierungsrate, die mit dem Gesamt-IgE korreliert.

AA zählt zu den häufigsten Aeroallergenen in häuslicher und außerhäuslicher Umgebung und kommt als möglicher Verursacher einer Vielzahl von allergischen Reaktionen in Betracht. Eine iranische Studie wies spezifische IgE-Ak gegen AA bei 16 von 32 Patienten mit AE im Serum nach. Hiervon waren 9 der Studienteilnehmer unter 12 Jahren. Eine Untersuchung zur Korrelation zwischen Gesamt-IgE als Spiegel der immunologischen Dysbalance und spezifischen IgE-Ak gegen AA erfolgte nicht (Hedayati 2009).

5.2.8. Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Cladosporium herbarum*

In unserer Studie zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Cladosporium herbarum* (CH) und dem Gesamt-IgE im Gesamt-Patientenkollektiv und in beiden Untergruppen.

Insgesamt konnten in 5 von 142 getesteten Seren spezifische IgE-Ak gegen CH nachgewiesen werden, davon ließen sich lediglich in einem Serum der Kindergruppe und in 4 Seren der Erwachsenen-Gruppe spezifische IgE-Ak nachweisen.

Die Zahl der Datensätze, auf welche sich die Signifikanz begründet, ist demnach zu gering, um auf eine klinische Relevanz rückzuschließen.

5.2.9. Korrelation zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak gegen *Candida albicans*

Auch für *Candida albicans* (CA) lässt sich im Gesamt-Patientenkollektiv und in der Erwachsenen-Gruppe eine signifikante Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen *Candida albicans* und Gesamt-IgE feststellen. Im Kindesalter trifft dies eher selten zu.

Eine Sensibilisierung gegen CA wird im Kindesalter bei einem von 93 Kindern und im Erwachsenenalter bei 6 von 54 Patienten mit atopischem Ekzem (AE) nachgewiesen.

Eine japanische Studie untersuchte im Jahr 1999 den Zusammenhang zwischen einer Candida-Sensibilisierung und dem allergischem Potential bei AE Patienten und setzte dies in Relation zu gesunden Probanden. Im Vergleich zu gesunden Probanden wiesen AE-Patienten in hohem Maße einen positiven Atopie-Patch gegen *Candida albicans* auf. Unterschiede hinsichtlich spezifischer IgE-Ak und Gesamt-IgE konnten zwischen Kontrollgruppe und Patienten jedoch nicht nachgewiesen werden (Adachi 1999).

Eine amerikanische Studie wies positive Korrelationen zwischen Gesamt-IgE und spezifischen IgE-Ak für alle in der Studie untersuchten Allergene nach (*Candida albicans*, *Malassezia furfur*, *Dermaphagoides*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*). AE Patienten ließen deutlich höhere Gesamt-IgE-Werte als Patienten mit Asthma bronchiale ohne Hautveränderungen oder die Kontrollgruppe erkennen (Scalabrin 1999). Aussagen zur klinischen Relevanz werden nicht getroffen.

Die Untersuchungen bezogen sich bislang nur auf erwachsene Patienten. Für Kinder stehen in der Literatur keine Daten zur Verfügung.

5.3. Vergleich spezifischer IgE-Ak gegen *Malasszia furfur*, *Alternaria*, *Cladosporium herbarum* und *Candida albicans* bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem

5.3.1. *Malassezia furfur*

Der Nachweis spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia furfur* (MF) ist im Erwachsenenalter deutlich höher als im Kindesalter. Im Kindesalter weisen 5,4% eine Sensibilisierung auf, während sich im Erwachsenenalter 47% gegen den Hefe- Pilz sensibilisiert zeigen.

Ein Vergleich zwischen *Malassezia*-Flora im Kindes- und Erwachsenenalter wurde bislang lediglich von Takahata et al. untersucht.

Die Patienten wurden hierfür in zwei Gruppen eingeteilt. Eine Gruppe setzte sich aus Patienten unter 16 Jahren und die andere Gruppe aus Patienten über 16 Jahren zusammen. Für *Malassezia furfur* zeigten sich 6 von 26 (23%) Kindern und 2 von 10 Erwachsenen (20%) sensibilisiert. Ein signifikanter Unterschied in der Höhe der Besiedlung wurde in dieser Studie lediglich für *Malassezia globosa* und *Malassezia restricta* nachgewiesen (Takahata 2007). Eine Erklärung für die relativ höhere Besiedlung im Kindesalter findet sich in der Alterszuteilung der Gruppen. Während unsere Studie Klein- und Vorschulkinder bis zum sechsten Lebensjahr in die Kindergruppe einschließt, wurden in der Gruppe der Kinder von Takahata et al. auch Adoleszente untersucht. Ihre Haut begünstigt durch höhere Talgproduktion die Besiedlung des Pilzes. Des Weiteren beziehen sich die Studienergebnisse von Takahata et al. auf ein, im Vergleich zu unserer Studie, wesentlich kleineres Patientenkollektiv.

Weitere vergleichbare Studien liegen in der Literatur nicht vor.

Auf Grund der lipophilen Eigenschaften des Pilzes ist mit einem gehäufteten Auftreten erst in einer späteren Lebensphase zu rechnen. Eine Sensibilisierung stellt dann einen Marker für ein ausgeprägtes Krankheitsgeschehen dar.

5.3.2. *Alternaria alternata*

Der Nachweis von spezifischen IgE-Ak gegen *Alternaria alternata* (AA) ist im Erwachsenenalter deutlich höher als im Kindesalter. Im Kindesalter weisen lediglich 3,7 % eine Sensibilisierung auf, während sich 31,5% der Erwachsenen gegen den Pilz sensibilisiert zeigen.

Eine Studie mit dem primären Ziel, eine Sensibilisierung gegen verschiedene Pilzallergene zwischen Patienten mit Asthma und atopischem Ekzem zu untersuchen, wurde 1999 durch Scalabrin et al. veröffentlicht. Ein separater Vergleich der Kinder und Erwachsenen zeigte, dass spezifische IgE-Ak gegen *Alternaria alternata* bei erwachsenen Studienteilnehmern deutlich häufiger nachgewiesen werden konnten. Von 57 erwachsenen Patienten mit AE und /oder Asthma wiesen 33, im Kindesalter 10 von 16 Patienten eine Sensibilisierung auf (Scalabrin et al. 1999).

Des Weiteren wurden vergleichend Patienten mit AE und Asthma bronchiale in einer Studie von Hedayati et al. untersucht. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 100 Probanden zwischen dem 4 Lebensmonat und dem 60 Lebensjahr zusammen. Die Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt. Patienten der ersten Gruppe wiesen isoliert Asthma bronchiale auf, während Patienten der zweiten Gruppe isoliert an einem AE erkrankt waren. Es konnte gezeigt werden, dass 32% der AE Patienten und 38% der Asthma-Patienten eine Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata* aufwiesen (Hedayati 2009).

Diese Studie verdeutlicht, dass das Vorliegen spezifischer IgE-Ak gegen *Alternaria alternata* nicht ausschliesslich eine Koexistenz respiratorischer Allergien voraussetzt. Auch Patienten mit AE weisen häufig Sensibilisierungen gegen das Inhalationsallergen auf, die jedoch nicht obligat mit klinischer Relevanz verbunden sind.

Der Vergleich spezifischer IgE-Ak gegen *Alternaria alternata* zwischen Kindern und Erwachsenen lässt die Annahme einer kumulativen Exposition zu. Genaue Aussagen zur Erstmanifestation einer Sensibilisierung gegen *Alternaria alternata* bedürfen weiterer Studien.

5.3.3. *Cladosporium herbarum*

Spezifische IgE-Ak gegen *Cladosporium herbarum* (CH) werden bei 2,2% der Kinder und 7,4% der Erwachsenen nachgewiesen.

Eine Studie von Nolles et al. untersuchte die Sensibilisierung gegen *Cladosporium herbarum* bei Kindern mit Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis. In die Studie wurden 137 Kinder zwischen 4 Monaten und 14 Jahren eingeschlossen. Hiervon konnte bei 29 (21,1%) Kindern eine Sensibilisierung ($CAP \geq 2$) nachgewiesen werden (Nolles 2001).

Sensibilisierungen gegen *Cladosporium herbarum* treten gehäuft nach dem achten Lebensjahr auf und nahezu alle 29 positiv getesteten Kinder der Studie waren 8 Jahre und älter. Dies lässt die Vermutung einer ursächlich kumulativen Exposition zu, die sich erst nach dem 6ten Lebensjahr in Form von atopischen Respirationsallergien klinisch bemerkbar macht.

Eine klinische Relevanz ist unter Berücksichtigung der fehlenden Korrelation zum Schweregrad des AEs nach unseren Ergebnissen eher unwahrscheinlich.

5.3.4. *Candida albicans*

Der Nachweis spezifischer IgE-Ak gegen *Candida albicans* (CA) ist im Erwachsenenalter deutlich höher als im Kindesalter. Bei 1,1% der Kinder und bei 11,1% der Erwachsenen lässt sich eine Sensibilisierung nachweisen.

Wie bereits aufgeführt untersuchte die Studie von Scalabrin et al. auch die Unterschiede der Sensibilisierung gegen *Candida albicans* bei Kindern und Erwachsenen.

Es konnte eine Sensibilisierung bei 9 von 16 Kindern und bei 46 von 57 Erwachsenen durch den Nachweis spezifischer IgE-Ak im Serum belegt werden (Scalabrin et al. 1999).

Ausschlaggebend für die Abweichungen der Studienergebnisse ist vermutlich der deutlich höhere Altersmedian des Patientenkollektivs, der auch Adoleszente in die Kindergruppe miteinschloß.

5.4. Korrelation zwischen dem Schweregrad (SCORAD) und den spezifischen IgE-Ak gegen Pollen, Hausstaubmilben und Tierepithel bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem

Im Vergleich zu den Pilzen interessierte uns auch, ob Zusammenhänge zwischen den IgE-Ak gegen andere Inhalationsallergene wie Birken- und Haselpollen, Tierepithelien sowie Hausstaubmilben und dem Schweregrad des AEs bestehen. Unsere Untersuchungen zeigen, dass keiner der immunologischen Parameter mit dem SCORAD korreliert.

Schäfer et al. zeigten, dass Kinder mit AE im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne AE eine signifikant höhere Sensibilisierungsrate gegenüber Inhalationsallergenen ausweisen (Schäfer 1999).

Besteht eine Sensibilisierung gegenüber einem Allergen, ist dies zeitlebens über spezifische IgE-Ak im Serum nachweisbar. Der SCORAD hingegen ist ein Verfahren zur Objektivierung des Krankheitszustands, der nicht allein durch die Allergenexposition beeinflusst wird. Ebenso lenken Faktoren wie psychische Verfassung des Patienten, Therapieerfolg, Jahreszeit usw. mit ein und könnten somit den fehlenden Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und Schweregrad erklären.

6. Zusammenfassung

Das atopische Ekzem ist die häufigste chronische Hauterkrankung im Kindesalter und das Resultat einer komplexen Interaktion von genetischen- und Umweltfaktoren. Zu letzteren gehören auch Infektionserreger wie *Malassezia*-Sprosspilze. Sie sind Bestandteil der normalen Mikroflora der Haut und benötigen für das Wachstum einen hohen Hautlipidgehalt, was die steigende *Malassezia* Kolonisierung in der hormonellen Umstellungsphase der Adoleszenz und des jungen Erwachsenenalters erklärt. Eine typische Hauterkrankung durch *Malassezia furfur*, eines der kutanen *Malassezia* species, ist die Pityriasis versicolor, zudem sind Assoziationen zu anderen Hauterkrankungen wie dem atopischen Ekzem bekannt.

Der das atopische Ekzem prägende epidermale Barrieredefekt, der im Wesentlichen auf Mutationen im Filaggrin-Gen zurückzuführen ist, erleichtert den Umweltfaktoren wie beispielsweise Infektionserregern und Allergenen den Eintritt in die Haut. Treffen diese auf ein genetisch gestörtes Immunsystem der Haut, kommt es über eine humorale und zelluläre Immunreaktion zur typischen Ausbildung der atopischen Entzündung. Bei den *Malassezia*-Sprosspilzen ist somit von einer kutanen Sensibilisierung auszugehen, die sich im Nachweis spezifischer IgE-Ak gegen *Malassezia* im Blut und positiven Hauttestreaktionen (Prick-Test) widerspiegelt.

Ziel der vorliegenden Studie war die Bedeutung von *Malassezia* (*Malassezia furfur*) bei Kindern mit atopischem Ekzem zu untersuchen. Hierfür wurde der Schweregrad der Hauterkrankung mit immunologischen Parametern (Gesamt-IgE, spezifische IgE-Ak gegen *Malassezia furfur*) in Beziehung gesetzt. Im Vergleich erfolgten die Untersuchungen auch für weitere Pilzallergene sowie die Inhalationsallergene von Birken- und Haselpollen, Hausstaubmilben und Tierepithelien. Um eine mögliche Altersabhängigkeit der untersuchten Parameter zu erfassen, wurden sowohl Kinder als auch Erwachsene in die Studie eingeschlossen.

Eine Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* besteht bei 5,4% der Kinder im Vergleich zu 47% der Erwachsenen, was sich sehr gut mit den altersabhängigen Expositionsbedingungen gegen *Malassezia* vereinbaren lässt.

Während die Sensibilisierung gegen *Malassezia furfur* mit dem Schweregrad der Hauterkrankung korreliert, lässt sich dieses für die anderen untersuchten Pilz- und Inhalationsallergene einschließlich Pollen, Hausstaubmilben, Tierhaaren nicht aufzeigen. Vermutlich ist dieses auf die besonderen Expositionsbedingungen des auf der Haut lebenden Saprophyten zurückzuführen, der über die defekte epidermale Barriere zur Sensibilisierung führt. Die Korrelation zur Krankheitsaktivität unterstreicht die

prognostische Bedeutung des Nachweises spezifischer IgE-Ak gegen Malassezia-Hefepilze im Blut der Patienten mit atopischem Ekzem.

7. Literaturverzeichnis

1. Abramovits W, Goldstein AM, Stevenson LC:“ Changing paradigms in dermatology: topical immunomodulators within a permutational paradigm for the treatment of atopic and eczematous dermatitis.” Clin Dermatol. 2003 Sep-Oct;21(5):383-91
 2. Adachi A, Horikawa T, Ichihashi M, Takashima T, Komura A,:“ Role of Candida allergen in atopic dermatitis and efficacy of oral therapy with various antifungal agents” Arerugi. 1999 Jul;48(7):719-25.
 3. Akdis CA, Akdis M,: "T cells and T cell-derived cytokines as pathogenic factors in the nonallergic form of atopic dermatitis." J Invest Dermatol. 1999 113(4): 628-34
 4. Akdis CA, Akdis M, Bieber Th,:” Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults.” Allergy. 2006 Aug;61(8):969-87
 5. Bang KM, Lund S.: "CD4+ CD8+ (thymocyte-like) T lymphocytes present in blood and skin from patients with atopic dermatitis suggest immune dysregulation." Br J Dermatol 2001 144(6): 1140-7.
 6. Beltrani VS, Boguniewicz M.: “Atopic Dermatitis“ Dermatol Online J. 2003 Mar;9(2):1
 7. Bergmann J.N., Eichenfield L.F.:” Neonatal acne and cephalic pustulosis: is malassezia the whole story? Arch Dermatol. 2002 Feb;138(2):255-7
 8. Bieber T.” Atopic Dermatitis” N. Engl. J. Med 2008 Apr 3;358(14):1483-94
-

9. Boguniewicz M, Schmid-Grendelmeier P, Leung DYM:“ Atopic Dermatitis J Allergy“ Clin.Immunol.2006 118 40-46

 10. Boulay ME, Boulet LP:“The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations.” Curr Opin Allergy Clin Immunol 2003 3(1): 51-5.

 11. Büchner SA,“ Atopische dermatitis“ Schweiz Med Forum 2001 19, 484—490

 12. Buckova H, Sebastian M, Schuttelaar ML, Ruzicka T; European, Tacrolimus Ointment Study Group:” Proactive disease management with 0.03% tacrolimus ointment for children with atopic dermatitis: results of a randomized, multicentre, comparative study.“ Br J Dermatol. Dec; 159(6):1348-56. Epub 2008 Sep 6

 13. Buentke E:” Up take of the yeast *malassezia furfur* and its allergenic components by human immature CD1a dendritic cells” clinical Exp. Allergy.2000 30:1759-70

 14. Calderone RA, Fonzi WA:”Virulence factors of *Candida albicans*”. Trends Microbiol 2001 9: 327–335

 15. Cantani A, Ciaschi V:“ Epidemiology of *alternaria alternata* allergy: a prospective study in 6840 Italian asthmatic children.” Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004 Nov-Dec;8(6):289-94.

 16. Casgrande BF, Flückner S, Linder MT, Johansson C, Scheynius A, Cramer R, Schmid-Grendelmeier P: „ Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is spesific for extrinsic and intrinsic atopic eczema” J Invest Dermatol. 2006 Nov; 126(11):2414-21
-

17. Cooke R, van der Veer A.: "Human sensitization." J Immunol. 1916 1:201-205
 18. Cookson W: "the immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium" Nat.Rev Immunol 2004 4:978-988
 19. Cooper KD: "Atopic dermatitis: recent trends in pathogenesis and therapy." J Invest Dermatol 1994 102(1): 128-37.
 20. Cramer R: "Allergy and Asthma in Modern Society" Chem. Immunol Allergy.2006 Basel,vol 91
 21. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M: "The role of Malassezia in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults". Am Acad Dermatol.2009 Jan;60(1):125-36
 22. Darsow U, Laifauoi J: "the prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and foodallergens subjects with atopic eczema." Allergy 2004 59:1318-1325
 23. De Hoog GS, Uijthof MJ, Gerrits van den Ende: "Comparative rDNA diversity in medically significant fungi". Microbiol Cult Coll 1997 13:39-48
 24. Dorschner R, Lopez-Garcia B, Massie J, Kim C, Gallo R: "Innate immune defence in atopic dermatitis", Journal of the American Academy of Dermatology, 2006 Volume 50, Issue 3, 343-348
-

25. ETA Study:“ Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in a double-blind, randomised, placebo-controlled trial: first results of ETAC. Early Treatment of the Atopic Child.” *Pediatr Allergy Immunol* 1998. Aug;9(3):116-24

 26. Esparza-Gordillo J, Weidinger S, Fölster-Holst R, Bauerfeind A, Ruschendorf F, Patone G, Rohde K, Marenholz I, Schulz F, Kerscher T, Hubner N, Wahn U, Schreiber S, Franke A, Vogler R, Heath S, Baurecht H, Novak N, Rodriguez E, Illig T, Lee-Kirsch MA, Ciechanowicz A, Kurek M, Piskackova T, Macek M, Lee YA, Ruether A.:” A common variant on chromosome 11q31 is associated with atopic dermatitis” *Nat Genet.* 2009 May;41(5):596-601. Epub 2009 Apr 6

 27. Faergemann J,:“Atopic dermatitis and fungi.“ *Clin Microbiol Rev.*2002 Oct;15(4):545-63. Review

 28. Fährlt M., Kjellmann N.:” allergy prevention by maternal elimination diet during late pregnancy-a-5 year follow up of randomized study “*J Allergy Clin Immunol.*1992, 89:709-713

 29. Fischer B., Yawalkar N., Brander K.A., Pichler W.J., Helbling A.:“ Coprinus comatus (shaggy cap) is a potential source of aeroallergen that may provoke atopic dermatitis” *J Allergy Clin Immunol.*1999 Oct;104(4 Pt 1):836-41

 30. Foelster- Holst, R., Abel, M., Christophers, E.:”Das atopische Ekzem.“ *PZ Prisma* 2000, 2: 87-94

 31. Fölster-Holst R, Pape M, Buss YL, Christophers E, Weichenthal M.:”Low prevalence of the intrinsic form of atopic dermatitis among adult patients.” *Allergy.* 2006 May;61(5):629-32
-

32. Fonacier L, Spergel J, Charlesworth EN, Weldon D, Beltrani V, Bernhisel-Broadbent J, Boguniewicz M, Leung DY; American College of Allergy, Asthma and Immunology; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology,;” Report of the Topical Calcineurin Inhibitor Task Force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.” J Allergy Clin Immunol. 2005 Jun;115(6):1249-53
 33. Forte WC, Noyoya AM, de Carvahlo Junior FF, Bruno S.:”repeated furunculosis with abnormal neutrophil activity” Allergol Immunopathol (Madr).2000 Nov-Dec;28(6):328-31
 34. Grassberger M, Steinhoff M, Schneider D, Luger TA:“ Pimecrolimus – an anti-inflammatory drug targeting the skin.” Exper Dermatol 2004; 13: 721
 35. Green BJ, Sercombe JK, Tovey ER,:“ Fungal fragments and undocumented conidia function as new aeroallergen sources.” J Allergy Clin Immunol. 2005 May;115(5):1043-8
 36. Gustafsson D, Sjoberg O, Foucard T.: "Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis--a prospective follow-up to 7 years of age." Allergy 2000 55(3): 240-5
 37. Hanifin, J., Rajka G.:”Diagnostic features of atopic dermatitis." Acta Derm Venereol 2 (Suppl.)1980: 44-47
 38. Hattewig G, Kjellmann B, Sigurs N, Björksen B, Kjellmann N,:” effect of maternal avoidance of eggs, cows milk, and fish during laktation upon allergic Manifestation in infants” Clin exp Allergy prevention; 1989 19:27-32
-

39. Hedayati MT, Arabzadehmoghadam A, Hajheydari Z.,:” Specific IgE against *Alternaria alternata* in atopic dermatitis and asthma patients” Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009 May-Jun;13(3):187-91
40. Heratizadeh A, Werfel T, Kapp A,:“ Atopic dermatitis: The hygiene hypothesis“ Hautarzt, Juli 2006, 576-585
41. Hinz T, Staudacher A, Bieber T.,:“Advances in the pathogenesis of atopic dermatitis” Hautarzt.2006 Jul;57(7):567-70, 572-5
39. Hon KL, Lam MC, Leung TF, Wong KY, Chow CM, Fok TF, Ng PC.:” Are age-Specific high serum IgE Levels associated with worse symptomatology in children with Atopic dermatitis? Int J Dermatol. 2007 Dec;46(12):1258-62.
42. Horwitz AA, Hossain J, Yousef E, “Horwitz AA, Hossain J, Yousef E, 2009 “correlates of outcome for atopic dermatitis” Ann Allergy Asthma Immunol.2009 Aug;103(2):146-51.
43. Howell MD, Novak N, Bieber T, Pastore S, Girolomoni G, Boguniewicz M, Streib J, Wong C, Gallo RL, Leung DY:” Interleukin-10 downregulates anti-microbial peptide expression in atopic dermatitis.” J Invest Dermatol. 2005 Dec;125(6):1320
44. Hudson TJ, 2006:” skin barrier function and allergic risk”, Nature genetics, Apr;38(4):399-400
-

45. Ikematsu K, Tachimoto H, Sugisaki C, Syukuya A, Ebisawa M.:” Feature of food allergy developed during infancy (1)-relationship between infantile atopic dermatitis and food allergy” *Arerugi*. 2006 Feb;55(2):140-50
 46. Irvine AD, McLean WH, Breaking the (un)sound barrier: filaggrin is a major gene for atopic dermatitis.” *J Invest Dermatol*. 2006 Jun;126(6):1200-2
 47. Ishikawa K, Tada T.:” arthus type inflammation with rabbit antibody” *J Immunol*. 1966 Jan;96(1):112-8
 48. Izadpahn A.:” Cutaneous alternariosis in transplant recipients: clinicopathologic review of 9 cases” *J Am Acad Dermatol*. 2005 Mar;52(3 Pt 1):381-90; quiz 391-2
 49. Jenneck C, Foelster-Holst R, Hagemann T, Novak N,:”Associated diseases and differential diagnostic considerations in childhood atopic eczema.” *Hautarzt* 2007 Feb;58(2):163-74
 50. Johansson C.:” Elevated levels of IgG and IgG4 to *Malassezia* allergens in atopic eczema patients with IgE reactivity to *Malassezia furfur* “. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004 135: 93-100
 51. Jones HE, Inouye JC, McGerity JL, Lewis CW:“ atopic disease and serum immunoglobulin E” *Br J Dermatol*. 1975 Jan;92(1):17-25
 52. Kapp A, Papp K, Bingham A, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, Gulliver W, Paul C, Molloy S.: “Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug.” *J Allergy Clin Immunol* 2002 277 – 284
-

53. Kato A.: "Association of SPINK5 gene polymorphisms with atopic dermatitis in Japanese population." *Br J Dermatology* 2003 148:665-669
54. Kaulfersch W.: "Nutritional and Immunological aspects of Atopic dermatitis in Infancy and Adolescence," *J. Ernährungsmed*; 2004 6 (1):21-5
55. Kawashima T, Noguchi E, Arinami T, Yamakawa-Kobayashi K, Nakagawa H, Otsuka F, Hamaguchi H.: "Linkage and association of an interleukin 4 gene polymorphism with atopic dermatitis in Japanese families." *J Med Genet* 1998 35(6): 502-4
56. Khosravi AR, Bandghorai AN, Moazzeni M, Shokri H, Mansouri P, Mahmoudi M.: "Evaluation of *Candida albicans* allergens reactive with specific IgE in asthma and atopic eczema patients." *Mycoses*. Jul 2009, Vol. 52 Issue 4, p326-333
57. Ker J, Hartert TV.: "The atopic march, what is the evidence?" *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009 Oct;103(4):282-9. Review.
58. Kim DW, Park JY, Park KD, Kim TH, Lee WJ, Lee SJ, Kim J.: "Are there predominant strains and toxins of *Staphylococcus aureus* in atopic dermatitis patients? Genotypic characterization and toxin determination of *S. aureus* isolated in adolescent and adult patients with atopic dermatitis." *J Dermatol*. 2009 Feb;36(2):75-81
59. Kjellmann N, Nilsson L.: "Is allergy prevention realistic and beneficial?" *pediatric allergy immunol* 1999;10:11-17
60. Korting HC: "The new paradigm in the management of atopic eczema", *JDDG*, Volume 2005 3, Issue 7, Jul;3(7):519-23
-

61. Kunz B, et al.: "Clinical Validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis." *Dermatology*;1997 195(1):10-9
 62. Kyllönen H, Remitz A, Mandelin JM, Elg P, Reitamo A.: "Effects of 1-year intermittent treatment with topical tacrolimus monotherapy on skin collagen synthesis in patients with atopic dermatitis". *Brit J Dermatol* 2004; 150: 1174 – 1181
 63. Lange L, Alter N, Keller T, Rietschel E.: "Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics." *Allergy*. 2008 Apr;63(4):486-7
 64. Lee YA, Wahn U, Kehrt R, Tarani L, Businco L, Gustafsson D, Andersson F, Oranje AP, Wolkertstorfer A, v Berg A, Hoffmann U, Küster W, Wienker T, Rüschenhoff F, Reis A.: "Nat Genet 2000 26(4): 470-3
 65. Leung DY: "Pathogenesis of atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol* 1999 104(3):99-108
 66. Leung DY, Bieber T.: "Atopic dermatitis" *Lancet* 2003 361:151-160
 67. Leung DY, Boguniewicz M.: "New insights into atopic dermatitis." *J Clin Invest* 2004 113(5): 651-7
 68. Liappis N, Schlebusch H, Niesen M.: "Reference values for IgE concentration in serum of children" *Monatsschr Kinderheilkd*.1992 May;140(5):300-2
-

69. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG, Wiklund I, Nordvall SL, "Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis". *Acta Derm Venereol.* 1995 Jul;75(4):300-4
70. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR, Ehrlich-Kautzky E, Schou C, Krishnaswamy G, Beaty TH.: "Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations." *Science* 1994 264(5162): 1152-11
71. MC Girt LY, Beck LA, "Innate immune defects in atopic dermatitis." *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Jul;118(1):202-8
72. Meurer M, Fölster-Holst R, Wozel G." Pimecrolimus Cream in the Long-Term Management of Atopic Dermatitis in Adults" *Dermatology* 2002 205: 271 – 277
73. Nolles G, Hoekstra MO, Schouten JP, Gerritsen J, Kauffman HF: "Prevalence of immunoglobulin E for fungi in atopic children" *Clin Exp Allergy.* 2001 Oct;31(10):1564-70
74. Novak N, Bieber T, "Allergic and Nonallergic Forms of Atopic diseases." *J Allergy Clin Immunol.* 2003 114:364-370
75. Novak N, Bieber T, "The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis" *J Allergy Clin Immunology* 2005 116:706-709
76. Novak N, Bieber T, "Pathophysiologie der atopischen Dermatitis: Neue Erkenntnisse und der Nutzen für die Praxis" *deutsches Ärzteblatt* 2004 ; 101(3):A- 108/ B-94/ C-92
-

77. Novak N, Baurecht H, Schäfer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N, Heinrich J, Behrendt H, Ring J, Wichmann E, Illig T, Weidinger S.:“Loss-of-Function Mutations in the Filaggrin Gene and Allergic Contact Sensitization to Nickel.” *J Invest Dermatol* 2007 Nov 29
78. Novak N, Allam JP, Bieber T.:“Allergic hyperreactivity to microbial components: a trigger factor of “intrinsic” atopic dermatitis? *J.Allergy Clin Immunol.* 2003 Jul: 112(2) 215-6
79. Ong PY, Ferdman RM, Church JA.:” Late onset of IgE sensitization to microbial allergens in young children with atopic dermatitis” *Br J Dermatol.* 2009 Sep 8
80. Ozcan SK, Calışkan S,:“Prevalence of fungal allergy in patients applied to hospital with symptoms of atopic disease” *Mikrobiyol Bul.* 2006 Oct;40(4):383-7.
81. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP et al.”: Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis” *Nat Genet.* 2006 Apr;38(4):441-6
82. Papp KA, Werfel T, Fölster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, Davidson MJ, Barbier N, Goertz HP, Paul C.:“Long term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two year study” *J Am Acad Dermatol.* 2005 Feb;52(2):240-6.
83. Pastar Z, Lipozencić J, Ljubojević S, 2005:” Etiopathogenesis of atopic dermatitis.”; *Acta Dermatovenerol Croat.* 2005;13(1):54-62
84. Piette A, Verschraegen G,:“Role of coagulase-negative staphylococci in human disease”. *Vet Microbiol.*2009 Feb 16;134(1-2):45-54
-

85. Piancatelli D, Bellotta L, Del Beato T, Duse M, Della Penna M,:“ Total IL-12 levels are increased in paediatric atopic dermatitis: correlations with age and disease severity.” *Int J Immunopathol Pharmacol.* Apr-Jun 2008;21(2):359-65
86. Reijula K, Leino M, Mussalo-Rauhamaa H, Nikulin M, Alenius H, Mikkola J, Elg P, Kari O, Mäkinen-Kiljunen S, Haahtela T:“ IgE-mediated allergy to fungal allergens in Finland with special reference to *Alternaria alternata* and *Cladosporium herbarum*”. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Sep;91(3):280-7
87. Reitamo S, Mandelin J, Rubins A, Remitz A, Mäkelä M, Cirule K, Rubins S, Zigure S,Dickinson J, Undre N.:” The pharmacokinetics of tacrolimus after first and repeated dosing with 0.03% ointment in infants with atopic dermatitis.“, *Int J Dermatol.* 2009 Apr;48(4):348-55
88. Ricci G, Dondi A, Patrizi A:” Useful tools for the management of atopic dermatitis” *Am J Clin Dermatol.* 2009;10(5):287-300
89. Rippke F, Schreiner V, Doering T, Maibach HI:“Stratum corneum pH in atopic dermatitis: impact on skin barrier function and colonization with *Staphylococcus Aureus*.” *Am J Clin Dermatol.* 2004 ;5(4):217-23
90. Ruether A, Stoll M, Schwarz T, Schreiber S, Fölster-Holst R.:, Filaggrin loss of function variants contributes to atopic dermatitis risk in the population of Northern Germany” *Br J Dermatol.* 2006 Nov;155(5):1093-4.
91. Fryen A, Mayser P, Glanz H, Füssle R, Breithaupt H, de Hoog GS.:“Allergic fungal sinusitis caused by *Bipolaris (Drechslera) hawaiiensis*”.*Eur Arch Otorhinolaryngol* 1999 256:330–334
-

92. Salkie ML: "Role of clinical laboratory in allergy testing" Clin Biochem. 1994 Oct;27(5):343-55
93. Scalabrin DM, Bavbek S, Perzanowski MS, Wilson BB, Platts-Mills TA, Wheatley LM, "Use of specific IgE in assessing the relevance of fungal and dust mite allergens to atopic dermatitis: a comparison with asthmatic and nonasthmatic control subjects." J Allergy Clin Immunol. 1999 Dec;104(6):1273-9
94. Schäfer T, Heinrich J, Wjst M, Adam H, Ring J, Wichmann HE, "Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in schoolchildren" J Allergy Clin Immunol. 1999 Dec;104(6):1280-4
95. Schmid-Grendelmeier P, Flückiger S, Disch R, Trautmann A, Wüthrich B, Blaser K, Scheynius A, Cramer R: "IgE and T-cell mediated autoimmunity against manganese superoxide dismutase in atopic dermatitis." J. Allergy Clin Immunol, 2005 115:1068-75
96. Schmid-Grendelmeier P., Scheynius A., Cramer R.: "The role of sensitization to *Malassezia sympodialis* in atopic eczema" Allergy and Asthma in the Modern Society: The Scientific Approach. Chem Immunol Allergy. Basel, Karger, 2006, vol. 91, pp. 98–109
97. Schneider PB, Denk U, Breitenbach M, Richter K, Schmid-Grendelmeier P, Nobbe S, Himly M, Mari A, Ebner C, Simon-Nobbe B.: "*Alternaria alternata* NADP-dependent mannitol dehydrogenase is an important fungal allergen", Clin Exp Allergy. 2006 Dec;36(12):1513-24
98. Schöfer H.: "Staphylokokken Infektionen der Haut und Schleimhäute" DDG Leitlinie 2005
-

99. Schulz F, Marenholz I, Fölster-Holst R, Chen C, Sternjak A, Baumgrass R, Esparza-Gordillo J, Grüber C, Nickel R, Schreiber S, Stoll M, Kurek M, Rüschendorf F, Hubner N, Wahn U, Lee YA: "A common haplotype of IL-31 gene influencing gene expression is associated with nonatopic eczema" J Allergy Clin Immunol. 2007 Nov, 120(5):1097-102. Epub 2007 Sep 27
 100. Selander C, Engblom C, Nilsson G, Scheynius A, Andersson CL: "TLR2/MyD88-dependent and independent activation of mast cell IgE responses by the skin commensal yeast *Malassezia sympodialis*." J Immunol. 2009 Apr 1;182(7):4208-16
 101. Smart JM: "Increased Th1 and Th2 allergen-induced cytokine responses in children with atopic disease." Clin Exp allergy 2001 Oct; 31(10):1528-35
 102. Stark PC, Celedón JC, Chew GL, Ryan LM, Burge HA, Muilenberg ML, Gold DR: "Fungal levels in the home and allergic rhinitis by 5 years of age." Environ Health Perspect 2005 Oct; 113(10):1405-9
 103. Strobel H: "Aberrant function of peripheral blood myeloid and plasmacytoid dendritic cells in atopic dermatitis patients." J Allergy Clin Immunol. 2008 Nov; 122(5):969-976
 104. Swärd-Nordmo M, Wold JK, Paulsen BS, Aukrust L: "Purification and partial characterization of the allergen Ag-54 from *Cladosporium herbarum*." Int Archs Allergy Appl Immun; 1985 78:249-55
 105. Takahata Y, Sugita T, Kato H, Nishikawa A, Hiruma M, Muto M: "cutaneous *Malassezia* flora in atopic dermatitis differs between adults and children" Br J Dermatol. 2006 Dec; 157(6):1178-82
-

106. Thaçi D, Reitamo S, Gonzalez Ensenat MA, Moss C, Boccaletti V, Cainelli T, van der Valk P, Van der Meer JB, Glazenburg EJ, Mulder PGH, Eggink HF, Coenraads PJ: "The management of moderate to severe atopic dermatitis in adults with topical fluticasone propionate". *Brit J Dermatol* 1999 140: 1114 – 1121
 107. Wahn U, Warner J, Simons FE, de Benedictis FM, Diepgen TL, Naspitz CK, de Longueville M, Bauchau V; EPAAC Study Group, "IgE antibody responses in young children with atopic dermatitis." *Pediatr Allergy Immunol*. 2008 Jun;19(4):332-6
 108. Wakamori T, Katoh N, Hirano S, Kishimoto S, Ozasa K. "Atopic dermatitis, dry skin and rum IgE in children in a community in Japan." *Int Arch Allergy Immunol*. 2009 ;149(2):103-10
 109. Werfel T., Fuchs T, Reese I, Erdmann S, Henzgen M.: "Vorgehen bei vermuteter Nahrungsmittelallergie bei atopischer Dermatitis" *DGAI Positionspaper allergo* . *Allergo J*; 2002 10: 333–9
 110. Williams HC, Grindlay DJ.: "What is new in atopic eczema" *Clin Exp Dermatol*. 2010 Jan;35(1):12-5. Epub 2009 Oct 23
 111. Williams HC.: "Twice-Weekly Topical Corticosteroid Therapy May Reduce Atopic Dermatitis Relapses" *Arch Dermatol*; 2004 140: 1151 – 1152
 112. Wöllner K, Novak N,: „Neues zur atopischen Dermatitis“ *Haut* 2007, 18, 27—30
 113. Wüthrich B,: "Aktuelle Aspekte der atopischen Dermatitis" *medicos* 2006 1, 15-21
-

114. Wüthrich B.:“ Atopic neurodermatitis after childhood stage; follow-up study of 121 cases” *Z Hautkr.* 1983 Jul 15;58(14):1013-23
 115. Wüthrich B, Cozzio A, Roll A, Senti G, Kündig T, Schmid-Grendelmeier P.:”Atopic eczema: genetics or environment?” *Ann Agric Environ Med.* Dec 2007;14(2):195-201
 116. Yang LP, Curran MP.:” Topical pimecrolimus: a review of its use in the management of pediatric atopic dermatitis” *Paediatr Drugs.* 2009;11(6):407-26.
 117. Yamaguchi N, Sugita R, Miki A, Takemura N, Kawabata J, Watanabe J, Sonoyama K.:
“Gastrointestinal *Candida* colonisation promotes sensitisation against food antigens by affecting the mucosal barrier in mice.” *Gut.* 2006 Jul: 55(7):954-60
 118. Zomorodain K, Mirhendi H, Tarazooie B, Kordbacheh P, Zeraati H, Nayeri F.:“ *Malassezia* species are a part of the skin microflora of neonates” *Pediatr Dermatol.* 2008 May-Jun;25(3):312-6
-

8. Anhang

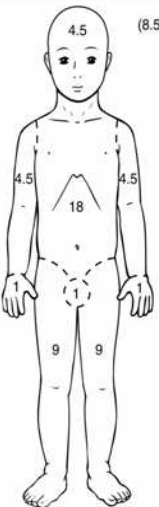
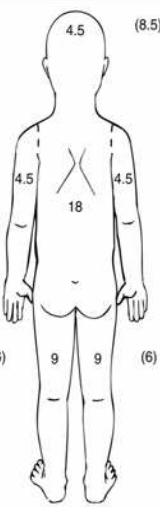
8.1. Tabellenverzeichnis

1	Ätiopathogenese des AEs	8
2	IgE-Spiegel im Kleinkindesalter	19
3	CAP-Klassifizierung	20
4	Demographische Daten des Patientenkollektivs	25
5	Sensibilisierung gegen nutritive und inhalative Allergene bei Kindern und Erwachsenen	26
6	Vergleich spezifischer IgE-Ak gegen MF, AA, CH, CA bei Kindern und Erwachsenen mit atopischem Ekzem	

8.2. Abbildungsverzeichnis

1	Normalverteilung am Beispiel von SCORAD und Birkenpollen	23
2	Beschreibende Größen des Patientenkollektivs	24
3	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Lebensalter	27
3a	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Kindesalter	28
3b	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und Erwachsenenalter	29
4	Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen MF und Lebensalter	35
5	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und SCORAD im Patientenkollektiv	36
5a	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und SCORAD im Kindesalter	37
5b	Korrelation zwischen Gesamt-IgE und SCORAD im Erwachsenenalter	38
6	Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen MF und SCORAD im Patientenkollektiv	39
7	Vergleich spezifischer IgE-AK bei Kindern und Erwachsenen	43
8	Korrelation zwischen spezifischen IgE-Ak gegen HSMI und SCORAD im Patientenkollektiv	45

8.3. SCORAD Index

Based on SCORAD European Task Force on atopic dermatitis																			
Name of assessor <input style="width: 150px;" type="text"/>		Date of visit <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/>																	
Last name <input style="width: 80px;" type="text"/> First name <input style="width: 80px;" type="text"/>		Date of birth <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/> <input style="width: 40px;" type="text"/>																	
Topical steroid used <input style="width: 150px;" type="text"/>		Amount/month <input style="width: 80px;" type="text"/> (G)																	
Potency (brand name) <input style="width: 150px;" type="text"/>		Number of flares/month <input style="width: 80px;" type="text"/>																	
 <p style="margin-top: 10px;">Figures in brackets for children under two years</p>		 <p style="margin-top: 10px;">Mark the inflamed areas on the diagram and calculate percent of body surface affected. (Do not include dry but non-inflamed areas).</p>																	
A: Extent (Please indicate the area involved) <input style="width: 250px;" type="text"/>																			
For a typical affected area																			
B: Intensity <input style="width: 250px;" type="text"/>																			
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 40%;">Criteria</th> <th style="width: 40%;">Intensity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Redness</td><td></td></tr> <tr><td>Swelling or roughness</td><td></td></tr> <tr><td>Oozing/crust</td><td></td></tr> <tr><td>Scratch marks</td><td></td></tr> <tr><td>Thickening of skin and deeper skin creases</td><td></td></tr> <tr><td>Dryness of unaffected skin</td><td></td></tr> </tbody> </table>		Criteria	Intensity	Redness		Swelling or roughness		Oozing/crust		Scratch marks		Thickening of skin and deeper skin creases		Dryness of unaffected skin		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 100%;">Means of calculation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> Intensity items (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe </td> </tr> </tbody> </table>		Means of calculation	Intensity items (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe
Criteria	Intensity																		
Redness																			
Swelling or roughness																			
Oozing/crust																			
Scratch marks																			
Thickening of skin and deeper skin creases																			
Dryness of unaffected skin																			
Means of calculation																			
Intensity items (average representative area) 0 = absence 1 = mild 2 = moderate 3 = severe																			
C: Subjective symptoms pruritus + sleep loss <input style="width: 250px;" type="text"/>																			
SCORAD A/5 + 7B/2 + C <input style="width: 250px;" type="text"/>																			
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> Visual analog scale (average for the last 3 days or nights) </div> <div> Pruritus (0 to 10) <input style="width: 40px;" type="text"/> 0 10 </div> <div> Sleep loss (0 to 10) <input style="width: 40px;" type="text"/> 0 10 </div> </div>																			
Recommended treatment: <input style="width: 250px;" type="text"/>																			
Remarks: <input style="width: 250px;" type="text"/>																			

8.4. Einverständniserklärung***Einverständniserklärung***

Titel der Studie: Die Bedeutung von Malassezia furfur bei Kindern mit atopischem Ekzem-klinische und immunologische Aspekte

Vor- und Nachname der Patientin/des Patienten

Geburtsdatum

Ich bin mit einer Blutabnahme aus der Armvene zur Untersuchung einer möglichen Antikörperbildung gegen den Hefepilz *Malassezia furfur* einverstanden.

Die wissenschaftlichen Untersuchungen dienen der Erforschung von Krankheiten und werden zum Wohle der Patienten durchgeführt. Dabei werden Proben ohne Bezug zu meiner Person aufbewahrt. Dies gilt auch für die Speicherung gewonnener Daten.

Ich wurde in einem Schreiben von der Ärztin (Frau Priv.-Doz. Dr. med. R. Fölster-Holst) informiert und aufgeklärt. Das Einverständnis erfolgt freiwillig. Ich habe keine Nachteile, wenn ich der vorgesehenen Blutentnahme nicht zustimme. Es kann jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden. In diesem Fall werden nicht anonymisierte Proben der Daten zu meiner Person gelöscht.

Datum, Unterschrift Mutter

Datum, Unterschrift Vater

Datum, Unterschrift Studienarzt

8.5. Danksagung

Mein besonderer Dank gebührt Frau Prof. Dr. med. Fölster-Holst für die Vergabe des Themas, die sehr gute Betreuung und die stets geduldige und freundliche Art. Herrn PD Dr. med. Schmidt-Grendelmeier danke ich für die unkomplizierte Auswertung der Seren im Universitäts Spital Zürich, Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie sowie für vier lehrreiche, spannende und schöne Monate meines Praktischen Jahres. Frau Prof. Dr. med. Margitta Worm danke ich für die Unterstützung bei der Planung dieser Studie und die statistische Hilfestellung.

Besonderer Dank gilt meinem Bruder Dr. oec. Torsten von Bartenwerffer ohne dessen geduldige Erläuterungen eine statistische Auswertung nicht zustande gekommen wäre.

Herrn Dr. med. Suhail Rahimi danke ich für die unterstützende, motivierende und liebevolle Begleitung, die letztendlich zur Fertigstellung meiner Arbeit geführt hat.

Bei meiner Familie, Tilman von Bartenwerffer, Dr. med. Gudrun von Bartenwerffer und Meike von Bartenwerffer möchte ich mich für die liebende Unterstützung in all den Jahren meines Studiums bedanken, ohne die ich nicht dort wäre wo ich jetzt bin. Meine Ausbildung und die Möglichkeit zur Promotion verdanke ich nur ihnen.

Meiner verstorbenen Großmutter, Dr. med. Käthe Busse danke ich dafür, dass sie meine Pläne zu jeder Zeit felsenfest und voller Stolz unterstützt hat.

8.6. Curriculum vitae

WIBKE KERSTIN VON BARTENWERFFER

PERSÖNLICHE INFORMATIONEN

- Familienstand: ledig
- Nationalität: Deutsch
- Alter: 29 Jahre
- Geburtsort: Lahr im Schwarzwald

AUSBILDUNG

- 09/2008 Assistenzärztin ,Universitätsklinik Köln, Abteilung für Dermatologie, Venerologie und Allergologie
 - 07/2008 Zweiter Abschnitt des ärztlichen Staatsexamens-Approbation
 - 10-01/2008 Praktisches Jahr, Medizinische Klinik, Städtisches Krankenhaus Kiel
 - 06-10/2007 Praktisches Jahr, Klinik für Allgemein-, Visceral- und am Universitätsklinikum zu Kiel
 - 02-06/2007 Unterassistentz, Universitäts Spital Zürich, Dermatologische Klinik
 - 06/2003 Erster Abschnitt des ärztlichen Staatsexamens , Georg August Universität zu Göttingen
 - 06/2001 Beginn des Studiums der Humanmedizin, Georg August Universität zu Göttingen
 - 1991-2000 Naturwissenschaftliches Gymnasium, Gengenbach
 - 1987-1991 Heinrich Hansjakob Grundschule, Haslach im Kinzigtal
-